

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Magdalena Vlahović

Liječenje atopijskog dermatitisa

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Magdalena Vlahović

Liječenje atopijskog dermatitisa

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

POPIS KRATICA

AD atopijski dermatitis

AEDS atopijski ekcem/dermatitis sindrom

ASIT (engl. *allergen-specific immunotherapy*)

AZA azatioprin

CyA ciklosporin A

DNK deoksiribonukleinska kiselina

FLG filagrin

HSV herpes simplex virus

IgE imunoglobulin E

IgG imunoglobulin G

IL-13 interleukin 13

IL-4 interleukin 4

ISAAC (engl. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*)

LFA-3 (engl. *lymphocyte function-associated antigen 3*)

MMF mikofenolat-mofetil

MTX metotreksat

NB-UVB (engl. *narrowband UVB*)

PDE-4 fosfodiesteraza 4

PEDs (engl. *prescription emollient devices*)

RNK ribonukleinska kiselina

SCORAD (engl. *Severity Scoring Atopic Dermatitis*)

TPMT tiopurin metiltransferaza

UV (engl. ultraviolet)

WWT (engl. *wet-wrap therapy*)

SADRŽAJ

SAŽETAK SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA ATOPIJSKOG DERMATITISA	1
3. ETIOPATOGENEZA ATOPIJSKOG DERMATITISA	2
4. KLINIČKA SLIKA ATOPIJSKOG DERMATITISA	3
5. DIJAGNOZA ATOPIJSKOG DERMATITISA	6
6. LIJEČENJE ATOPIJSKOG DERMATITISA.....	9
6.1. OPĆE MJERE	11
6.1.1. Edukacija bolesnika	11
6.1.2. Higijena	11
6.1.3. Njega kože	12
6.2. LOKALNO FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE	13
6.2.1. Lokalni kortikosterodi	14
6.2.2. Lokalni inhibitori kalcineurina	16
6.2.3. Lokalni antibiotici i antiseptici	18
6.2.4. Preparati katrana	19
6.2.5. Lokalni krisaborol	19
6.3. FOTOTERAPIJA	20
6.4. SUSTAVNO FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE	22
6.4.1. Sustavni imunosupresivi	22
6.4.1.1. Sustavni kortikosteroidi	23
6.4.1.2. Ciklosporin A	24
6.4.1.3. Azatioprin	26
6.4.1.4. Metotreksat	27
6.4.1.5. Mikofenolat mofetil	29
6.4.2. Sustavni antimikrobni lijekovi	30
6.4.3. Sustavni antihistaminici	30
6.4.4. Biološka terapija	31
6.4.4.1. Dupilumab	31
6.4.4.2. Alefacept	32
6.4.4.3. Rituksimab	32
6.4.4.4. Omalizumab	32
6.5. OSTALI OBLICI LIJEČENJA	33
6.5.1. Imunoterapija	33
6.5.2. Dodatna i alternativna medicina	33
6.5.3. Psihosomatsko savjetovanje	34
7. PREVENCIJA	34
8. ZAKLJUČAK	37
9. ZAHVALE	38
10. LITERATURA	39
11. ŽIVOTOPIS	51

SAŽETAK

Liječenje atopijskog dermatitisa (Magdalena Vlahović)

Atopijski dermatitis (AD) je kronična upalna kožna bolest, recidivirajućeg tijeka, često udružena s povišenim vrijednostima serumskog imunoglobulina E (IgE) te osobnom ili obiteljskom anamnezom drugih atopijskih bolesti poput astme i alergijskog rinitisa ili rinokonjunktivitisa. Najčešće se javlja u djece te predstavlja najčešću dječju kožnu upalnu bolest, ali se javlja i u odrasloj dobi. AD ima složenu patogenezu uključujući genetske i okolišne čimbenike koji dovode do oštećenja kožne barijere i poremećaja imunskog sustava. Kožne promjene u AD-u se razlikuju ovisno o stadiju bolesti (akutni ili kronični) te dobi bolesnika (dojenačka dob, djetinjstvo/školska dob ili adolescentna/odrasla dob), ali najznačajniji simptomi su eritem i svrbež. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, morfologije i distribucije kožnih promjena te pridruženih kliničkih znakova, poštivajući kriterije Hanifina i Rajke. Liječenje uključuje opće mjere, lokalno farmakološko liječenje, fototerapiju, sustavno farmakološko liječenje te ostale oblike liječenja. Edukacija bolesnika i obitelji, temeljito čišćenje kože i njega kože sredstvima za ovlaživanje su vrlo važni kao temeljna terapija. Za blagi oblik AD-a savjetuje se reaktivni pristup liječenju lokalnim kortikosteroidima i lokalnim inhibitorima kalcineurina. Proaktivni pristup liječenju lokalnim takrolimusom, grupom II ili III lokalnih kortikosteroida, vlažnim oblozima ili fototerapijom je neophodan za srednje teški oblik AD-a. U slučajevima teškog oblika AD-a mora se primijeniti sustavna imunosupresija oralnim kortikosteroidima, ciklosporinom A (CyA), azatioprinom (AZA), metotreksatom (MTX) ili mikofenolat mofetilom (MMF). Najnovija mogućnost u liječenju AD-a je uporeba biološke terapije. Ostali oblici liječenja uključuju imunoterapiju, dodatne i alternativne metode liječenja te psihosomatsko savjetovanje. Prevencija egzacerbacija temelji se na redovitoj uporebi sredstava za njegu kože, proaktivnom liječenju lokalnim protuupalnim lijekovima te metodi izbjegavanja nespecifičnih i specifičnih provocirajućih čimbenika.

Ključne riječi: atopijski dermatitis, UV terapija, imunosupresivi, biološka terapija

SUMMARY

Treatment of the atopic dermatitis (Magdalena Vlahović)

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with a relapsing course often associated with elevated serum immunoglobulin E (IgE) levels and a personal or family history of other atopic conditions such as asthma and allergic rhinitis or rhinoconjunctivitis. It occurs most frequently in children as the commonest childhood inflammatory skin condition, but also affects many adults. AD has a complex pathogenesis involving genetic and environmental factors that lead to a dysfunctional skin barrier and dysregulation of the immune system. The skin manifestations of AD differ according to stage (acute or chronic) and age (infancy, childhood/school-age, or adolescence/adulthood) but the most important symptoms are rashes and itches. The diagnosis is made clinically and is based on patient's history, morphology, and distribution of skin lesions, and associated clinical signs according to Hanifin and Rajka's criteria. The treatment includes general measures, topical pharmacologic therapy, phototherapy, systemic pharmacologic therapy, and other forms of therapy. Patient and family education, thorough cleaning of the skin, and skin care with moisturizers are very important as a basic therapy. For mild AD, a reactive approach with topical glucocorticosteroids and topical calcineurin inhibitors are the mainstay of anti-inflammatory therapy. A proactive approach with topical tacrolimus or class II or III topical glucocorticosteroids, wet wrap therapy, or UV therapy is necessary for moderate AD. In cases of severe AD, systemic immunosuppression with oral glucocorticosteroids, cyclosporin A (CyA), azathioprin (AZA), methotrexate (MTX), or mycophenolate mofetil (MMF) could be applied. Relatively new group of therapeutics for treatment of AD are biological agents. Other forms of therapy include immunotherapy, complementary and alternative medicine modalities, and psychosomatic counselling. In prevention of disease flares, regular use of moisturizers, proactive topical antiinflammatory treatment, and avoidance of non-specific and specific provocation factors are very important steps.

Key words: atopic dermatitis, UV therapy, immunosuppressive therapy, biological agents

1. UVOD

Atopijski dermatitis (AD) je bolest poznata pod brojnim nazivima. Tako su atopijski ekcem, endogeni ekcem, ekcem, neurodermatitis, neurodermitis te atopijski ekcem/dermatitis sindrom (AEDS) neki od najčešće korištenih sinonima koji označavaju istu bolest (Lipozenčić J et al. 2008). Naime, radi se o kroničnoj upalnoj nezaraznoj kožnoj bolesti, recidivirajućeg tijeka, često udruženoj s drugim atopijskim bolestima, poput bronhalne astme i alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa. AD je najčešća dječja kožna upalna bolest. (Baron SE et al. 2012).

Možemo razlikovati dva tipa AD-a. AD posredovan s imunoglobulinom E (IgE) (tzv. ekstrinzički, alergijski tip) čini čak 70-80% slučajeva AD-a, uglavnom se javlja uz druge atopijske bolesti i to u obiteljima kod kojih postoji sklonost pojavljivanju atopijskih bolesti, dok manji udio (20-30%) pripada AD-u nepovezanom s IgE-om (intrinzičnom, nealergijskom tipu) čije je pojavljivanje idiopatsko i bez udruženosti s ostalim atopijskim bolestima (Wüthrich B et al. 2003).

2. EPIDEMIOLOGIJA ATOPIJSKOG DERMATITISA

Sa prevalencijom od oko 20% u djece i 1-3% u odraslih u većini zemalja svijeta, AD je jedna od najčešćih kožnih bolesti (Williams HC, 2000). Velika međunarodna multicentrična ISAAC (engl. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) studija pokazuje stalni trend porasta prevalencije od početka devedesetih godina prošlog stoljeća pa do danas (Williams H et al. 2008). Najveća prevalencija zabilježena je u razvijenijim zemljama poput Švedske, Finske, Ujedinjenog Kraljevstva, Japana, Australije i Novog Zelanda (Williams H et al. 1999), a Hrvatska spada među zemlje s umjerenom prevalencijom AD-a (Munivrana Škvorc H, 2014). Početak bolesti je najčešći između 3. i 6. mjeseca života, a u oko 90% slučajeva simptomi se pojavljuju do 5. godine života (Kay J et al. 1994; Perkin MR et al. 2004). Potpuna remisija kod većine djece nastupa do 5. godine života, u 10-30% slučajeva simptomi perzistiraju i u odrasloj dobi, a u samo 2% slučajeva bolest se prvi put javlja u odrasloj dobi (Lipozenčić J et al. 2011). AD je obično prva u nizu razvoja atopijskih

bolesti pa oko 40% djece s AD-om razvije i bronhalnu astmu u kasnijoj dobi (Lipozenčić J et al. 2008). Budući da se radi o kronično recidivirajućoj bolesti, njezin tijek karakteriziraju egzacerbacije, najčešće u proljeće i jesen, a remisije, uglavnom ljeti (Lipozenčić J et al. 2008).

3. ETIOPATOGENEZA ATOPIJSKOG DERMATITISA

Etiopatogeneza AD-a je vrlo složena i unatoč brojnim istraživanjima nije u potpunosti razjašnjena, a obuhvaća genetske, imunološke i okolišne čimbenike (Eichenfield LF et al. 2014). Genetski faktori su važni u predispoziciji za razvoj atopijskih bolesti. Tako su otkriveni multipli genski polimorfizmi koji dovode do stanja atopije (tip I reakcije preosjetljivosti) gdje postoji sklonost stvaranju visokih koncentracija IgE klase protutijela kao odgovor na niske doze okolišnih alergena (Wollenberg A et al. 2016). Riječ je dakle o abnormalnom imunosnom odgovoru koji se nasljeđuje u bolesnika oboljelih od AD-a. Međutim AD je i posljedica stanično posredovanog (tip IV reakcije po Coombsu i Gellu) imunosnog odgovora i upravo je to razlog njegove kompleksnosti (Lipozenčić J et al. 2008). Uz pozitivnu obiteljsku anamnezu za atopijske bolesti genetika igra ulogu i u poremećajima kožne barijere koji su dokazani u bolesnika s AD-om. Naime zbog disfunkcije kožne barijere olakšan je prodor raznih alergena što dovodi do veće sklonosti iritaciji i posljedičnoj kožnoj upali koja se nalazi u podlozi ovog stanja. Najčvršća i najdosljednija veza između anomalija kožne barijere i razvoja AD-a dokazana je za mutaciju filagrin (FLG) gena koja je zaslužna za povećani gubitak vode i isušivanje kože (Irvine AD et al. 2011; Palmer CN et al. 2006). Osim toga nedostatak i neuravnotežen odnos između unutarstaničnih lipida u epidermisu olakšava gubitak vode te nastajanje epidermalnih mikrooštećenja (Briot A et al. 2009). Djelovanje okolišnih čimbenika dovodi do epigenetskih fenomena i na taj način utječe na kliničku ekspresiju i egzacerbaciju AD-a. Najvažniji okolišni čimbenici koji djeluju kao okidači AD-a obuhvaćaju nutritivne alergene (bjelanjak jajeta, kravlje mlijeko, soja, pšenica, kikiriki), inhalacijske alergene (grinje, plijesni, perut), bakterijske alergene (kolonizacija i infekcija kože bakterijom *Staphylococcus aureus*), znojenje, fizičku iritaciju (grebanje), kontaktne alergene (nikal, smjesa mirisa, guma, parabeni) i psihološki stres. U ranoj dječjoj dobi

najveću ulogu imaju nutritivni alergeni, a u kasnijem djetinjstvu i odrasloj dobi inhalacijski alergeni (Lipozenčić J et al. 2008).

4. KLINIČKA SLIKA ATOPIJSKOG DERMATITISA

Klinička slika AD-a (morfologija i distribucija kožnih promjena) bitno se razlikuje ovisno o dobi bolesnika (dojenčad, starija djeca, odrasli) te o stadiju bolesti (akutni, subakutni, kronični) (Warfel T et al. 2014). Karakteristične kožne promjene za dojenačku dob su suha, eritematozna, ljuskava žarišta s folikularnim papulama koje se tipično javljaju na obrazima i čelu, a mogu se širiti i na vlasište, gornji dio trupa, ekstenzorne strane udova te dorzume šaka i stopala. Nakon 2. godine života promjene u obliku papula i eritematoznih žarišta zahvaćaju pretežito fleksorne strane velikih zglobova (vrat, laktovi, zapešća, koljena, skočni zglobovi) te se takve promjene zadržavaju i kasnije u djetinjstvu te adolescenciji uz promjene na vjeđama, šakama i stopalima. Kronična faza AD-a u odraslih obilježena je lihenifikacijom (zadebljanim područjima u fleksurama na vratu i na vjeđama) te eritemom i lihenifikacijom kože lica i vrata uz povremeno stvaranje reaktivnog edema. U akutnom stadiju bolesti na eritematoznoj koži javljaju se papule uz ekzorijacije, erozije i uz serozni eksudat, subakutni stadij obilježen je eritematoznim ljuskavim ekzoriranim papulama, a kronični lihenifikacijom (zadebljanje kože s naglašenim kožnim crtežom) i ekzoriranim papulama (Lipozenčić J et al. 2008).

Tipični simptom i glavno obilježje AD-a je svrbež. Smatra se da nastaje zbog povišene temperature koja djeluje na kožu uslijed kupanja, fizičke aktivnosti i znojenja, spavanja i slično (Katayama I et al. 2014). Svrbež, odnosno grebanje, osim što dovodi do promjene i pogoršanja eritematoznih lezija (ekzorijacije, lihenifikacija, hiperpigmentacija i hipopigmentacija, superinfekcija), izrazito negativno utječe na kvalitetu života bolesnika s AD-om (Lipozenčić J et al. 2008). Budući da je osobito izražen noću, utječe na razvoj poremećaja spavanja, što nosi cijeli niz poteškoća, od slabije koncentracije i poremećaja ponašanja, narušenog socijalnog i obiteljskog života pa sve do razvoja depresivnog poremećaja (Reid P et al. 1995; Stores G et al. 1998).

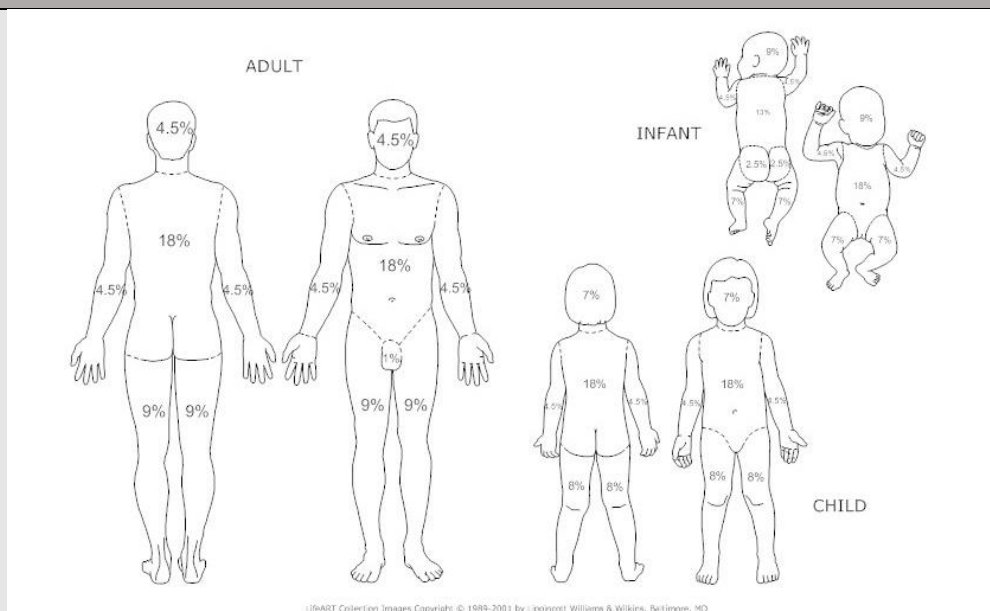
Od komplikacija AD-a najzastupljenije su infekcije, i to bakterijske (stafilokokne, streptokokne), gljivične (kandidijaza, trihofitija) i virusne (vulgarne bradavice, *mollusca contagiosa*, *eczema herpeticum Kaposi*) te razvoj kontaktnog alergijskog dermatitisa (na smjesu mirisa, parabene, nikal, gume i drugo) (Lipozenčić J et al. 2008). Među rjeđe komplikacije spadaju očne promjene (kortikalna katarakta, ablacija retine, glaukom, keratokonus), *alopecia areata*, zaostajanje u rastu i nizak rast (Werfel T et al. 2016).

Za ocjenu težine kliničke slike u istraživačke svrhe najčešće se koristi SCORAD indeks (engl. *Severity Scoring Atopic Dermatitis*) koji je razvila Europska radna skupina za atopijski dermatitis (Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis, Dermatology 1993) (Tablica 1). SCORAD indeks ocjenjuje objektivne (proširenost i intenzitet eritema, edema/papula, krusta, ekskoriјacija i lihenifikacije) i subjektivne simptome (svrbež, nesanica) te svrstava bolest u jednu od tri kategorije (blagi, umjereni ili teški AD) (Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis, Dermatology 1993).

Budući da većina dostupnih upitnika o kvaliteti života bolesnika s AD-om nije primjenjiva u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Chamlin SL et al. 2005), preporuča se da se ona ocijeni s par osnovnih pitanja o svrbežu, spavanju, utjecaju na svakodnevne aktivnosti i trajanju bolesti (Eichenfield LF et al. 2014).

Tablica 1. Izračunavanje težine AD-a (SCORAD indeks) (modificirano prema Munivrana Škvorc H, 2014)

A: pravilo devetke za izračunavanje zahvaćene površine tijela



(preuzeto sa

https://www.google.hr/search?q=rule+of+9+child&source=lnms&tbm=isch&sa=X&sqi=2&ved=0ahUKEwjBu_G3rejTAhXMA8AKHT-AAyQQ_AUIBigB&biw=1440&bih=765#imgsrc=xUEPe5xStLXj3M:)

B: intenzitet simptoma – bodovi: 0 (nema), 1 (blagi), 2 (umjereni), 3 (teški)

- eritem
- edem/papule
- kruste
- ekzorijacije
- lihenifikacija

C: subjektivni simptomi – bodovi: 0 - 10

- svrbež
- poremećaj spavanja

* SCORAD formula: $A/5 + 7B/2 + C$

* SCORAD indeks:

- blagi AD < 25 bodova
- umjereni AD 25 – 50 bodova
- teški AD > 50 bodova

5. DIJAGNOZA ATOPIJSKOG DERMATITISA

Dijagnoza AD-a postavlja se na temelju kliničke slike, osobne i obiteljske anamneze te detaljnog kliničkog pregleda. Nema pouzdanog laboratorijskog parametra koji bi potvrdio bolest. Ipak u oko 80% bolesnika može se pronaći povišena razina ukupnog serumskog IgE-a. Provode se testiranja zbog potrebe dokaza rane reakcije preosjetljivosti na nutritivne i inhalacijske alergene (ubodni *prick* test) te za utvrđivanje alergijske reakcije kasnoga tipa (epikutani *patch* test), a atopijski patch test na inhalacijske i nutritivne alergene koristan je kod djece i odraslih oboljelih od AD-a (Lipozenčić J et al. 2008).

Najpoznatiji dijagnostički kriteriji su oni po Hanifinu i Rajki iz 1980. godine, a možemo ih podijeliti na osnovne i sporedne (iz svake skupine moraju biti ispunjena tri ili više kriterija za dijagnozu AD-a) (Hanifin JM et al. 1980). Među osnovne kriterije spadaju svrbež, tipične kožne promjene i njihova distribucija (eritem i lihenifikacija pregiba ili pojačan kožni crtež u odraslih, zahvaćenost lica i ekstenzornih površina u dojenčadi i male djece), kroničan ili kronično recidivirajući tijek i pozitivna osobna ili obiteljska anamneza za atopijske bolesti (astma, alergijski rinitis/rinokonjunktivitis, AD), a neki od sporednih kriterija obuhvaćaju suhoću kože, ihtiozu, povišen IgE u serumu, početak u ranoj životnoj dobi, heilitis, recidivirajući konjunktivitis, keratokonus, kataraktu, zatamnjena orbita, bljedoću/eritem lica, *pityriasis alba*, svrbež pri znojenju, preosjetljivost na hranu i broje druge alergene (Hanifin JM et al. 1980) (Tablica 2).

2003. godine Američka dermatološka akademija donijela je reviziju kriterija Hanifina i Rajke i definirale četiri skupine kriterija (Eichenfield LF et al. 2003). Prvi kriteriji koji moraju biti prisutni za dijagnozu AD-a su svrbež i ekcem tipične morfologije i distribucije ovisno o dobi (zahvaćanje lica, vrata i ekstenzornih strana udova u dojenčadi i male djece, prisutnost fleksornih lezija u bilo kojoj dobnoj skupini, pošteđenost prepona i aksilarne regije), kronični ili recidivirajući tijek bolesti. Drugu skupinu čine kriteriji prisutni u većini slučajeva koji potvrđuju dijagnozu, a to su rani početak promjena, osobna ili obiteljska sklonost atopiji, IgE reaktivnost i suhoća kože. Treća skupina su stanja pridružena AD-u koja se mogu naći, ali nisu specifična za AD, već se javljaju u brojnim drugim bolestima (bljedilo lica, hiperlinearnost

dlanova, očne i periorbitalne promjene), a četvrta stanja koja isključuju dijagnozu AD-a (skabijes, seboroični dermatitis, kontaktni dermatitis, psorijaza itd.) (Eichengield LF et al. 2014).

Tablica 2. Kriteriji za dijagnozu AD-a po Hanifinu i Rajki (modificirano prema Hanifin JM et al. 1980)

1. Osnovni kriteriji (moraju biti prisutna 3 ili više)
<ul style="list-style-type: none"> • tipične kožne promjene i njihova distribucija <ul style="list-style-type: none"> - lihenifikacija pregiba ili pojačan kožni crtež u odraslih - zahvaćenost lica i ekstenzornih površina u dojenčadi i male djece • svrbež • kroničan ili kronično recidivirajući tijek dermatitisa • pozitivna osobna ili obiteljska anamneza za atopijske bolesti (astma, alergijski rinitis ili AD)
2. Sporedni kriteriji (moraju biti prisutna 3 ili više)
<ul style="list-style-type: none"> • suhoća kože • ihtioza, pojačana izbrazdanost dlanova, pilarna keratoza • rana (tip I) reaktivnost u kožnim testovima • povišen IgE u serumu • početak u ranoj životnoj dobi • sklonost kožnim infekcijama (osobito <i>S. aureus</i> i <i>HSV</i>; oslabljena stanična imunost) • sklonost nespecifičnom dermatitisu šaka i stopala • ekcem bradavica dojki • heilitis • recidivirajući konjunktivitis • Dennie-Morganova infraorbitalna brazda • keratokonus • katarakta • zatamnjenja orbita • bljedoća lica/eritem lica • <i>pityriasis alba</i> • nabori prednjeg dijela vrata (engl. <i>anterior neck fold</i>) • svrbež pri znojenju • nepodnošenje vune i lipidnih otapala • naglašenost perifolikularnih areala • preosjetljivost na hranu • tijek ovisan o okolišnim ili emocionalnim čimbenicima • blijedi dermografizam (engl. <i>delayed blanch</i>)

6. LIJEČENJE ATOPIJSKOG DERMATITISA

Postoje brojne terapijske mogućnosti za liječenje bolesnika s AD-om, stoga je izrazito važno individualno prilagoditi terapiju svakom bolesniku. Individualni terapijski plan postavlja se na temelju bolesnikove dobi, težine kliničke slike i lokalizacije kožnih lezija, a svakako treba uzeti u obzir i to koji od brojnih provokacijskih čimbenika izazivaju egzacerbacije kod bolesnika (Werfel T et al. 2016) (Slika 1). Liječenje AD-a obuhvaća opće mjere, lokalno farmakološko liječenje, fototerapiju, sustavno farmakološko liječenje te ostale oblike liječenja.

a)

TEŠKI AD*: SCORAD* > 50 ili trajni ekcem	Hospitalizacija, sustavna imunosupresija: kratkotrajna terapija oralnim kortikosteroidima, ciklosporin A, metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil, PUVA
SREDNJE TEŠKI AD: SCORAD 25-50 ili recidivirajući ekcem	Proaktivna terapija lokalnim takrolimusom ili lokalnim kortikosteroidima (klasa II ili III), WWT*, fototerapija (UVB 311nm, srednja doza UVA1), psihosomatsko savjetovanje, klimatska terapija
BLAGI AD: SCORAD < 25 ili prolazni ekcem	Reaktivna terapija lokalnim kortikosteroidima ili ovisno o lokalnim kofaktorima: lokalni inhibitori kalcineurina, antiseptici, donje rublje impregnirano srebrom
POČETNO STANJE: Osnovna terapija	Edukativni programi, sredstva za njegu kože, uljne kupke, izbjegavanje klinički relevantnih alergena (ukoliko je dijagnosticirano alergenskim testom)

b)

TEŠKI AD: SCORAD > 50 ili trajni ekcem	Hospitalizacija, sustavna imunosupresija: ciklosporin A, metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil
SREDNJE TEŠKI AD: SCORAD 25-50 ili recidivirajući ekcem	Proaktivna terapija lokalnim takrolimusom ili lokalnim kortikosteroidima (klasa II ili III), WWT, fototerapija (UVB 311nm), psihosomatsko savjetovanje, klimatska terapija
BLAGI AD: SCORAD < 25 ili prolazni ekcem	Reaktivna terapija lokalnim kortikosteroidima ili ovisno o lokalnim kofaktorima: lokalni inhibitori kalcineurina, antiseptici, donje rublje impregnirano srebrom
POČETNO STANJE: Osnovna terapija	Edukativni programi, sredstva za njegu kože, uljne kupke, izbjegavanje klinički relevantnih alergena (ukoliko je dijagnosticirano alergenskim testom)

* AD atopijski dermatitis

* SCORAD (engl. *Severity Scoring Atopic Dermatitis*)

* WWT (engl. *wet-wrap therapy*)

Slika 1. Terapijske opcije za liječenje AD-a; a) odrasli, b) djeca (modificirano prema Wollenberg A et al. 2016)

6.1. OPĆE MJERE

U opće mjere liječenja AD-a možemo ubrojiti edukaciju, higijenu i njegu kože bolesnika.

6.1.1. Edukacija bolesnika

Prvi korak nakon postavljanja dijagnoze AD-a, budući da je riječ o bolesti kroničnog tijeka, je edukacija bolesnika, odnosno češće roditelja pa i cijele obitelji. Kako su roditelji često zbunjeni i zabrinuti oko djetetovog stanja važno im je prije svega objasniti prirodu same bolesti (oštećenje kožne barijere). Nakon toga, izrazito važan korak u edukaciji je i detaljno objašnjenje terapijskog plana (na koji način i zašto primijeniti određenu terapiju) najbolje uz demonstraciju i davanje pisanih uputa. Potrebna je i edukacija o izbjegavanju određenih iritansa i alergena koji dovode do egzacerbacija bolesti. Za sve to potrebno je uložiti puno truda i vremena, ali jedino na taj način može se pridobiti povjerenje roditelja koje je izuzetno važno za suradljivost u provođenju terapije (Baron SE et al. 2012). U mnogim europskim zemljama posljednjeg desetljeća osnovani su i strukturirani edukacijski programi za oboljele od AD-a (i roditelje u slučaju da su bolesnici djeca) predvođeni timom sastavljenim od dermatologa, pedijatra, psihologa i nutricionista (Staab D et al. 2006). Takvi programi pokazali su se izuzetno uspješnima u smanjenju težine bolesti (Staab D et al. 2006).

6.1.2. Higijena

U temeljnoj terapiji AD-a od izuzetne je važnosti dobra higijena. Svakodnevno temeljito, ali nježno i pažljivo čišćenje kože je neophodno kako bi se uklonile ljuske, kruste, iritansi, alergeni te bakterije koje kontaminiraju kožu (Ring J et al. 2012). Pritom se preporuča korištenje sredstava koji ne sadrže sapune, primjerice sintetski deterdženti (sindeti) koji su pH neutralni (pH od 4 do 6), hipoalergeni i bez mirisa što ih čini tolerantnijima za kožu bolesnika s AD-om (Solodkin G et al. 2006; Cheong WK

et al. 2009). Ne postoje studije koje bi dale prednost kupanju, odnosno tuširanju kao načinu čišćenja kože, a niti učestalost i trajanje kupanja, odnosno tuširanja nisu točno definirani, iako je općenito prihvaćeno da je dovoljno do jednom dnevno, kratko vrijeme (5 do 10 minuta) u toploj vodi (Eichenfield LF et al. 2014). Dojenčad ne bi trebalo kupati više od 3 puta tjedno (Blume-Peytavi U et al. 2009), i to vrlo kratko (do 5 minuta) u vodi temperature 27 do 30°C s korištenjem uljnih kupki (zadnje 2 minute kupanja), kao bi se izbjegla dehidracija kože (Ring J et al. 2012). Također kako bi se zadržala dobra hidracija kože nakon kupanja ili tuširanja, izuzetno je važno što prije, po mogućnosti dok je koža još vlažna, nanijeti sredstvo za njegu kože (Gelmetti C et al. 2014).

6.1.3. Njega kože

Osnova terapije održavanja u liječenju AD-a je redovito korištenje sredstava za njegu kože kako bi se savladala suhoća i pretjerani gubitak vode iz kože. Sredstva za njegu kože sastoje se od omekšavajućih, okluzivnih i ovlažujućih sastojaka u kombinaciji s vodom, a mogu biti u obliku kreme, masti, ulja, gela ili losiona. Omekšavajuća sredstva, kao što im naziv govori, podmazuju i omekšavaju kožu, a najpoznatija takva sredstva su esteri glikol stearata i gliceril stearat. Okluzivna sredstva, poput vazelina, različitih voskova, mineralnih ulja i silikona, sprječavaju transepidermalni gubitak vode formiranjem fizičke barijere. Glicerol, mliječna kiselina i urea spadaju u ovlaživače kože koji privlače i zadržavaju vodu u epidermisu (Eichenfield LF et al. 2014). Kako bi se postigla i održala zadovoljavajuća hidracija kože potrebno je nanositi sredstva za njegu barem dva puta dnevno (Ring J et al. 2012).

Razvila se i novija generacija sredstava za njegu kože pod nazivom „prescription emollient devices“ (PEDs). To su preparati (uglavnom kreme) sa posebnim omjerom raznih lipida ili sadržajem karakterističnih hidrolipida koji su napravljeni tako da specifično djeluju na oštećenje kožne barijere u AD-u, međutim još nije jasno dokazana njihova prednost pred klasičnim sredstvima za njegu kože (Draelos ZD, 2009; Miller DW et al. 2011). Tako je odabir sredstva za njegu ovisan o

individualnom odabiru, a bitno je da bude siguran, djelotvoran, financijski prihvatljiv te hipoalergen, odnosno bez aditiva, mirisa i parfema (Eichenfield LF et al. 2014). Bez obzira na odabrano sredstvo, njega kože može biti glavna terapijska metoda za blage oblike AD-a, dok je kod umjerenog i teškog AD-a jednako bitna kao i primjena farmakoloških oblika liječenja.

6.2. LOKALNO FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Brojni se lijekovi lokalno primjenjuju u liječenju AD-a. Glavna im je svrha protuupalno djelovanje, a kako bi učinak bio zadovoljavajući nužno je da imaju dovoljnu jakost djelovanja, da su primijenjeni u odgovarajućoj dozi te na ispravan način (Ring et al. 2012). Kao što je i ranije spomenuto, uvijek ih treba nanositi na hidratiziranu kožu pa je tako simultana uporaba sredstava za njegu kože neizbježna. Ako je sredstvo za njegu kože u obliku kreme, ono se nanosi na kožu 15 minuta prije protuupalnog lokalnog lijeka, a ako je to mast 15 minuta nakon (Ring J et al. 2012). Za većinu bolesnika jednokratna primjena lokalnog lijeka dnevno je dovoljna, dok kod težih oblika treba kroz par dana intenzivirati terapiju (Ring J et al. 2012).

Kod izrazito teških oblika akutnih egzacerbacija bolesti posebno kod djece koristi se poseban oblik lokalne terapije, okluzija vlažnim povojem (engl. *wet-wrap therapy*/WWT). Riječ je o okluzivnoj tehnici u kojoj se koža na koju je nanesen topički pripravak omotava s dva sloja zavoja ili gaze, prvim vlažim, a drugim suhim. Uloga vlažnih povoja je povećanje prodiranja lokalnog pripravka u kožu, smanjenje gubitka vode te sprječavanje grebanja kože (Eichenfield LF et al. 2014). Nema dogovora oko trajanja tako primijenjene terapije (od nekoliko sati pa do 2 tjedna) (Devillers AC et al. 2006), ali se metoda pokazala izrazito učinkovitom bez opasnosti od štetnih nuspojava.

Od lijekova koji se primjenjuju u lokalnom liječenju AD-a važno je spomenuti lokalne kortikosteroide, lokalne imunomodulatore, lokalne antibiotike i antiseptike, preparate katrana te nedavno odobren lokalni inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE-4), krisaborol (McKnight W, 2017).

6.2.1. Lokalni kortikosterodi

Kada sama njega kože nije dostatna u liječenju AD-a, kao prva linija protuupalnog liječenja, već se više od šezdeset godina primjenjuju lokalni kortikosteroidi. Osim što značajno utječu na poboljšanje akutnih i kroničnih kožnih manifestacija AD-a, pokazalo se da smanjuju i svrbež (Lassus A, 1983; Yawalkar SJ et al. 1991; Eichenfield LF et al. 2007; Yentzer BA et al. 2010).

Mnogo se vrsta kortikosteroida, u raznim oblicima koristi za liječenje aktivne upalne egzacerbacije AD-a, ali i za prevenciju recidiva. Glavne odrednice pri izboru pripravka su dostupnost, cijena te odgovarajući vehikulum (ovisno o bolesniku) (Eichenfield LF et al. 2014). Dije se prema jačini, a razlikujemo Europsku podjelu i Američku podjelu. U Europi su razvrstani u četiri grupe po Niedneru, i to blage jačine (grupa I), srednje (grupa II), jake (grupa III) te vrlo jake djelotvornosti (grupa IV) (Niedner R, 2001), dok američka literatura navodi sedam grupa od vrlo niske (najniže, grupa VII) do vrlo visoke (najviše, grupa I) jakosti (Eichenfield LF et al. 2014). Općenito govoreći, blagi preparati Niedner grupe I trebali bi se koristiti na osjetljivim područjima poput lica, vrata, kožnih pregiba i genitalne regije gdje je apsorpcija povećana i postoji veći rizik od sustavnih nuspojava, a preparati Niedner grupe II i III (umjerene jačine te jake djelotvornosti) na svim ostalim poručjima tijela (Baron SE et al. 2012). Pripravci vrlo jake djelotvornosti (Niedner grupa IV) ne preporučuju se u liječenju AD-a (Wollenberg A et al. 2016). Budući da nema dogovora o tome koja je jačina pripravka optimalna u akutnoj egzacerbaciji, moguće je kratkotrajno liječenje najučinkovitijim dostupnim pripravkom nakon čega slijedi postupna zamjena sve slabijim preparatima, ali također i započinjanje liječenja slabijim pripravkom te uporaba učinkovitijih samo u slučaju neuspjeha (Eichenfield LF et al. 2014). Osim toga, postoje starije i novije generacije kortikosteroida koje se značajno razlikuju s obzirom na odnos korisnosti i štetnosti. Tako je rizik od štetnih nuspojava niži pri korištenju kortikosteroida novije generacije kao što su prednikarbat, flutikazon te mometazon (Wollenberg A et al. 2016).

Iako ne postoji određeni jedinstveni plan doziranja, što se tiče količine pripravka, najjednostavnija metoda kao mjeru koristi jagodicu prsta odrasle osobe (engl. *adult fingertip unit*). Naime, pripravak istisnut iz tube promjera 5 mm od

distalnog interfalangealnog zgloba do vrha prsta odrasle osobe odgovara količini od oko 0.5 g, a to je količina koja bi se pri svakoj primjeni trebala razmazati po površini veličine dva dlana odrasle osobe (Long CC et al. 1991). Međutim važno je u obzir uzeti postotak zahvaćene kožne površine određen tzv. pravilom „devetke“, dob bolesnika te dio tijela koji je zahvaćen. Naime, kod djece je veća površina u odnosu na težinu tijela pa postoji veći stupanj apsorpcije kod jednake količine lokalno primijenjenog lijeka u odnosu na odrasle bolesnike. Isto je i sa tretiranjem osjetljivih područja poput lica, vrata, kožnih pregiba i genitalne regije, gdje je koža izrazito tanka. Suglasnost nije postignuta niti sa učestalošću nanošenja lokalnih kortikosteroida. Iako se u kliničkoj praksi najčešće primjenjuju dva puta dnevno, dokazano je da je primjena učinkovitijeg pripravka novije generacije jednom dnevno jednako uspješna (Williams HC, 2007). Tako se danas u rutinskom liječenju akutne egzacerbacije preporučuje upotreba lokalnog kortikosteroida jake djelotvornosti (grupa III) jednom dnevno, najčešće kroz 3 do 6 dana, odnosno dok se upalne kožne lezije i svrbež ne povuku. Nakon toga bitno je postupno povlačenje lijeka kako bi se izbjeglo pogoršanje stanja (engl. *rebound effect*). To je moguće postići zamjenom lijeka s onim manje jačine ili pak smanjenjem učestalosti nanošenja postojećeg lijeka. S postupnim povlačenjem se ne započinje dok se svrbež ne povuče, jer se upravo svrbež smatra glavnim simptomom za procjenu odgovora na terapiju (Ring J et al. 2012). Kod blagog oblika bolesti, mala količina pripravka trebala bi se nanositi 2 do 3 puta tjedno. Kako je ranije spomenuto, učestala, svakodnevna upotreba sredstava za njegu kože ne smije izostati.

Važno je naglasiti da se tradicionalni, reaktivni pristup liječenju, u kojem se protuupalni lokalni lijekovi primjenjuju samo u fazi akutne egzacerbacije kad su prisutne kožne lezije te se terapija naglo ili postupno prekida čim se lezije povuku, sve više zamjenjuje, na novim spoznajama utemeljenom, proaktivnom pristupu koji podrazumijeva produženu primjenu lokalnih protuupalnih lijekova na prethodno zahvaćenu kožu i nakon što su se kožne lezije povukle, ali u malim dozama, s učestalošću otprilike 2 puta tjedno najčešće kroz 3 mjeseca (Wollenberg A et al. 2009). Na taj način produženo je vrijeme između egzacerbacija i smanjena učestalost recidiva kod bolesnika sa učestalim ponavljajućim egzacerbacijama na istom području tijela (Eichenfield LF et al. 2012).

Iako sveprisutni strah od propisivanja i primjene kortikosterida raste, incidencija zabilježenih nuspojava lokalnih kortikosteroida je niska (Callen J et al. 2007). Od kožnih nuspojava najviše zabrinjava ireverzibilna atrofija kože koja se češće javlja pri primjeni učinkovitijih kortikosteroida, pod okluzijom, u bolesnika starije životne dobi te na osjetljivim područjima tijela (lice, vrat, kožni pregibi, genitalna regija). Ostale kožne nuspojave uključuju purpuru, teleangiektazije, strije, hipertrihozu, akneiformne lezije i lezije nalik rozaceji, depigmentaciju, usporeno zaraštanje rana, egzacerbaciju raznih kožnih infekcija, razvoj kontaktnog dermatitisa te brojne druge (Drake LA et al. 1996). Kako ne bi došlo do njihove pojave izbjegava se kontinuirana primjena lokalnih kortikosteroida kroz dulje vremensko razdoblje te se preporuča proaktivni pristup (primjena pripravka srednje jačine jednom do dva puta tjedno kroz 2 do 3 mjeseca) s kojim nisu zabilježene nabrojane nuspojave (Schmitt J et al. 2011). Rijetka sustavna nuspojava kortikosteroida je suzbijanje osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, a javlja se najčešće pri korištenju pripravaka koji spadaju u skupinu jakih kortikosteroida, kontinuirano kroz dulje vremensko razdoblje, posebno uz istodobnu primjenu kortikosteroida oralno, intranazalno ili inhalacijski te kod djece (Ellison JA et al. 2000). Uz dobro vođen plan terapije pripravcima novije generacije rizik od razvoja nuspojava sveden je na minimum. Ipak zbog straha i neznanja često se događa da su bolesnici subdozirani pa je potrebno na početku razjasniti i razriješiti postojeća kriva uvjerenja.

6.2.2. Lokalni inhibitori kalcineurina

Lokalni inhibitori kalcineurina spadaju u drugu liniju protuupalnog liječenja AD-a ukoliko zakaže odgovor na terapiju lokalnim kortikosteroidima ili su oni iz nekog razloga kontraindicirani. Riječ je o imunomodulatorima za lokalnu terapiju AD-a, a dostupni su od 2002. godine (Wefrel T et al. 2016).

Dva su lokalna inhibitora kalcineurina registrirana za liječenje AD-a. Takrolimus mast koristi se kod srednje teškog i teškog oblika AD-a, a dostupna je u dvije jačine, 0.03%-tna za djecu od 2 do 15 godina te 0.1%-tna za bolesnike starije od 15 godina. Za lakši oblik bolesti dovoljna je pimekrolimus krema koja dolazi u 1%-

tnoj jačini. Oba pripravka pokazala su uspjeh u liječenju, smanjenjem zahvaćene kožne površine te uklanjanjem znakova i simptoma bolesti. Takrolimus mast jačine 0.1% pokazala se jednako uspješnom kao kortikosteroidi srednje jačine (grupa II), dok je ona jačine 0.03% uspješnija u liječenju AD-a od kortikosteroida male jačine (grupa I) (Ashcroft DM et al. 2005). S obzirom na jednaku učinkovitost lokalnih kortikosteroida i lokalnih inhibitora kalcineurina, odluka o izboru protuupalnog lijeka mora se donositi za svakog pacijenta individualno, uzimajući u obzir osjetljivost zahvaćene regije tijela za razvoj štetnih nuspojava, kao i ekonomsku prihvatljivost (Wollenberg A et al. 2016). Tako u slučajevima kad se bolest ne povlači na primjenu kortikosteroida, kad su zahvaćena osjetljiva područja (lice, vrat, intertriginozna područja, genitalna regija), kad se razvije atrofija kože uzrokovana kortikosteroidima ili kad je potrebno dugotrajno neprekidno liječenje kortikosteroidima lokalni inhibitori kalcineurina imaju apsolutnu prednost pred lokalnim kortikosteroidima (Eichenfield LF et al. 2012).

Primjena lokalnih inhibitora kalcineurina dva puta dnevno pokazala se uspješnijom u smanjenju znakova upale, zahvaćene kožne površine i pridruženog svrbeža od primjene istih preparata jednom dnevno (Reitamo S et al. 2004; Ruer-Mulard M et al. 2009). Kao i kod primjene lokalnih kortikosteroida, proaktivni pristup liječenju, isprekidanom primjenom lokalnih inhibitora kalcineurina 2 do 3 puta tjedno kroz 2 do 3 mjeseca, pokazao je uspjeh u smanjivanju broja recidiva te produžio vrijeme između egzacerbacija.

Za razliku od lokalnih kortikosteroida, preparati lokalnih inhibitora kalcineurina ne uzrokuju atrofiju kože (Queille-Roussel C et al. 2001; Reitamo S et al. 1998). Međutim kao najčešća nuspojava ovih pripravaka zabilježen je izrazito neugodan lokalni osjećaj žarenja i pečenja kože na mjestu primjene. Javlja se oko 5 minuta nakon svake primjene lijeka i prolazne je naravi, ali može trajati i do jednog sata (Bornhövd et al. 2002). Neugodna lokalna reakcija je sve manjeg intenziteta kako raste broj primjena te naposljetku potpuno nestaje, a može se smanjiti i prethodnom kratkotrajnom primjenom lokalnih kortikosteroida (Frankel HC et al. 2012). U svakom slučaju bolesnike treba upozoriti na razvoj mogućih neugodnih nuspojava te im objasniti njihovu narav kako bi se izbjegla nesuradljivost i bespotrebno prekidanje terapije. Tijekom liječenja lokalnim inhibitorima kalcineurina zabilježene su i

generalizirane virusne infekcije poput *eczema herpeticum* ili *eczema molluscatum* (Lübbe J et al. 2000; Wetzel S et al. 2004) međutim nije dokazana povećana učestalost koja bi se povezivala upravo s tom terapijom (Kapp A et al. 2002; Wahn U et al. 2002; Koo JY et al. 2005). Iako se spominju rijetki slučajevi razvoja malignih bolesti (limfoma i karcinoma kože) kod bolesnika liječenih lokalnim inhibitorima kalcineurina nema znanstvenog dokaza da njihova primjena povećava rizik za razvoj malignih bolesti (Thaçi D et al. 2010). Naime, sama dijagnoza AD-a povezana je s povećanim rizikom za razvoj limfoma (Arellano FM et al. 2007), a povećan rizik za razvoj karcinoma kože zabilježen je samo kod bolesnika liječenih inhibitorom kalcineurina, ciklosporinom, primijenjenim oralno u velikim dozama nakon transplantacije solidnih organa (Tennis P et al. 2011). Međutim ipak se uz lokalno liječenje inhibitorima kalcineurina preporučuje korištenje učinkovite zaštite od UV zračenja (kreme za sunčanje) (Reitamo S et al. 2002). Lokalni inhibitori kalcineurina su se pokazali sigurnima u svakodnevnoj kliničkoj praksi ukoliko se primjenjuju na način kao su preporučeni, a strah bolesnika nakon čitanja uputa o lijeku potrebno je razriješiti razgovorom i detaljnim pojašnjenjima.

6.2.3. Lokalni antibiotici i antiseptici

Zbog oštećene kožne barijere i disfunkcije imunološkog odgovora atopičari su skloni razvoju kožnih infekcija. Tome u prilog govori visoka stopa kolonizacije kože bakterijom *Staphylococcus (S) aureus* takvih bolesnika, a smatra se da je osjetljivost prema kolonizaciji *S. aureusom* povezana s težinom AD-a (Hauser C et al. 1985). Već sama početna protuupalna terapija lokalnim kortikosteroidima ili inhibitorima kalcineurina dovodi do smanjenja kolonizacije *S. aureusom*, a često se kod bolesnika s velikim brojem kolonizirajućih *S. aureusa* uz kortikosteroide kombiniraju i lokalni antiseptici (triklosan ili klorheksidin) (Leyden J et al. 1977; Brockow K et al. 1999). Međutim nema dokazanog korisnog učinka lokalnih antiseptika u liječenju AD-a (Ring J et al. 2012).

Ukoliko nema posebnih indikacija poput očite sekundarne infekcije, prisutnosti beta-hemolitičkog streptokoka ili vidljive superinfekcije kože *S. aureusom*, lokalna

primjena antibiotika ne preporučuje se u liječenju AD-a jer ne dovodi do kliničkog poboljšanja niti smanjenja upotrebe kortikosteroida (Ring J et al. 2012). Osim što nisu od koristi u liječenju kožnih promjena bolesnika s AD-om, lokalni antibiotici mogu biti povezani sa razvojem kontaktnog dermatitisa, a dovode i do neželjenog povećanja rezistencije bakterija (Eichenfield LF et al. 2012).

Ako postoje klinički znakovi bakterijske superinfekcije kod bolesnika sa srednje teškim i teškim oblikom AD-a može se preporučiti kupke s antisepticima te intranazalnu primjenu mupirocina kroz 3 mjeseca jer je pokazano da oni mogu dovesti do smanjenja težine bolesti (Huang JT et al. 2009).

Nošenje rublja impregniranog srebrom te svilene tkanine sa izdržljivim antimikrobnim slojem nove su metode koje se još istražuju u liječenju AD-a, ali smatra se da mogu smanjiti kolonizaciju kože *S. aureusom* te težinu bolesti (Gauger A et al. 2003; Gauger A et al. 2006; Ricci G et al. 2004).

6.2.4. Preparati katrana

Lokalna primjena preparata katrana jedna je od najstarijih terapija upalnih kožnih bolesti, najpoznatija i opće prihvaćena u liječenju psorijaze. Što se tiče AD-a, postoje dokazi da je ima učinka (van den Bogaart EH et al. 2013), međutim zbog slabe kozmetičke prihvatljivosti navedenih preparata klinička upotreba značajno je smanjena (Wollenberg A et al. 2016). Ipak, u slučajevima bolesti s prisutnom lihenifikacijom mogli bi se uzeti u obzir kao terapijska opcija (Wollenberg A et al. 2016).

6.2.5. Lokalni krisaborol

Kao najnovija lokalna terapija za liječenje AD-a u prosincu 2016. godine odobren je lokalni inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE-4), krisaborol. Dostupan je u obliku masti (2%-tni krisaborol), a koristi se za liječenje blagog do srednje teškog oblika AD-a u djece od 2. godine života i odraslih bolesnika. Osim osjećaja žarenja

kože na mjestu primjene, ovaj lokalni pripravak nije pokazao druge neželjene učinke što mu je prednost u odnosu na lokalne kortikosteroide te time dolazi u obzir kao prva linija lokalnog liječenja AD-a (McKnight W, 2017).

6.3. FOTOTERAPIJA

S obzirom da je primjećeno da klinička slika AD-a izrazito ovisi o godišnjem dobu, odnosno da ljeti nastupa značajno poboljšanje pa čak i potpuno povlačenje znakova i simptoma bolesti, fototerapija umjetnim izvorima ultraljubičastih (engl. *ultraviolet/UV*) zraka počela se koristiti u liječenju AD-a (Morison VL et al. 1978). U prilog tome govori i studija koja je dokazala značajno veće poboljšanje bolesti kod bolesnika koji su ljetne praznike provodili uz more, od onih koji su se odlučili za brdsko-planinski odmor (Patrizi A et al. 2009).

Danas fototerapija spada u sastavni dio terapijskog plana za liječenje srednje teškog i teškog oblika AD-a u odraslih bolesnika kao druga linija, nakon što zakaže primjena sredstava za njegu kože uz liječenje lokalnim kortikosteroidima i imunomodulatorima (Sidbury R et al. 2014). Smatra se da se ne bi trebala upotrebljavati u djece mlađe od 12 godina (Ring J et al. 2012), iako postoje oblici fototerapije koji su se pokazali sigurnima, učinkovitima i privatljivima u liječenju AD-a u djece koji ne reagira na različite oblike lokalnog farmakološkog liječenja (Sidbury R et al. 2014). Također trebala bi se koristiti kao terapija održavanja u liječenju kroničnih lezija karakteriziranih svrbežom i lihenifikacijom, dok za akutne egzacerbacije nije indicirana (Ring J et al. 2012). Zato je važno početak akutne egzacerbacije liječiti lokalnim kortikosteroidima i sredstvima za njegu kože te izbjeći preranu primjenu fototerapije u fazi aktivne upale (Wollenberg A et al. 2016). Što se tiče lokalnih imunomodulatora u kombinaciji sa fototerapijom još uvijek se smatra da bi ih se trebalo izbjegavati, iako nije dokazan povećan rizik od razvoja karcinoma kože (Thaçi D et al. 2010).

Brojni oblici terapije svjetlom korisni su u kontroli bolesti i simptoma. Od prirodnih izvora to je vidljiva svjetlost, dok umjetni obuhvaćaju široki spektar UVB zračenja (280-315 nm), uski spektar UVB zračenja (311-313 nm), široki spektar UVA zračenja

(315-400 nm), UVA1 zračenje (340-400 nm) te UVAB (UVA+UVB) zračenje. Uz to fototerapija UVA zračenjem može se kombinirati sa prethodnom oralnom ili lokalnom primjenom fotosenzibilizirajućeg sredstva zvanog psoralen, što čini oblik fotokemoterapije poznat pod nazivom PUVA (Wollenberg A et al 2016). Izbor odgovarajućeg oblika fototerapije u praksi najviše ovisi o dostupnosti uređaja i opreme te njihovoj cijeni, ali svakako treba uzeti u obzir i individualne karakteristike svakog pojedinog bolesnika te podatke o eventualnim malignim bolestima kože u prošlosti te uzimanju fotosenzibilizirajućih pripravaka (Sidbury R et al. 2014). Tako se UVB zračenje uskog spektra (engl. *narrowband UVB/NB-UVB*) upravo zbog široke dostupnosti, relativne učinkovitosti i malog rizika za razvoj nuspojava najčešće preporučuje u liječenju kroničnih umjereno teških oblika AD-a (Sidbury R et al. 2014). Uređaji za UVA1 zračenje su zbog visoke cijene često nedostupni, međutim jedini se mogu koristiti u liječenju akutnih egzacerbacija AD-a (Ring J et al. 2012). Osim toga nema drugih prednosti UVA1 zračenja jer je učinkovitost srednje doze UVA1 zračenja (50 J/cm^2) podjednaka onoj NB-UVB zračenja (Majoie IM et al. 2009), a visoka doza (130 J/cm^2) koja se nekad upotrebljavala u liječenju težih oblika AD-a, danas se više uopće ne preporučuje u liječenju AD-a (Wollenberg A et al. 2016).

Doziranje i učestalost primjene određuju se ovisno o bolesnikovoj minimalnoj eritemskoj dozi te tipu kože prema Fitzpatricku koristeći posebne protokole za svaki oblik zračenja (Menter A et al. 2010). Zračenje se može vršiti u intervalima prema određenom rasporedu ili kontinuirano u terapiji održavanja refraktornih kroničnih oblika AD-a (Tay YK et al. 1996; Menter A et al. 2010).

Kako se većina istraživanja nuspojava fototerapije odnosi na liječenje psorijaze, točna incidencija nuspojava fototerapije u liječenju AD-a nije poznata, ali prema malobrojnim dostupnim studijama smatra se niskom (Sidbury R et al. 2014). Treba uzeti u obzir da se rizik razvoja te vrste nuspojava razlikuje kod svakog od oblika fototerapije (Menter A et al. 2010; Morison WL et al. 1998; Goldsmith LK et al. 2012; Stern RS et al. 1997). Najčešće nuspojave zajedničke svim oblicima fototerapije su lokalni eritem i napetost kože, svrbež, osjećaj žarenja kože te aktiničko oštećenje kože, dok se karcinom kože, melanom kože, lentigo, folikulitis, fotooniholiza, reaktivacija *herpes simplex* virusa (HSV) i hipertrichoza lica javljaju nešto rjeđe (Sidbury R et al. 2014). UVA zračenje može dovesti do pojave katarakte, a posebne

nuspojave koje se javljaju pri PUVA terapiji obuhvaćaju mučninu, glavobolju, povraćanje, umor te u rijetkim slučajevima hepatotoksičnost (Sidbury et al. 2014). Kod fotokemoterapije je povišen rizik od malignih bolesti kože kao i preranog starenja kože u odnosu na sve ostale oblike fototerapije pa je prije početka liječenja važno dobro procijeniti korisnost navedenog liječenja u odnosu na potencijalne štetnosti (Garritsen FM et al. 2014). Zbog toga fotokemoterapija nije prvi izbor od fototerapijskih opcija, a pri primjeni i dan nakon nje obavezno je nošenje sunčanih naočala sa zaštitom od UVA zračenja (Wollenberg A et al. 2016).

Fototerapija ima dokazane prednosti u liječenju AD-a uključujući poboljšanje kožnih lezija, smanjenje svrbeža, nesanice, bakterijske kolonizacije kože, jačine i količine potrebnih lokalnih protuupalnih lijekova te održavanje remisije bolesti i do 6 mjeseci, dok su glavni nedostaci potreba čestog posjeta bolnici, odnosno mjestu gdje se nalazi uređaj za fototerapiju (3 do 5 puta tjedno kroz 6 do 12 tjedana) i nemogućnost uspješnog liječenja područja obraslih dlakama (Wollenberg A et al. 2016). S obzirom na navedeno odluku o započinjanju fototerapijskog liječenja treba donositi za svakog bolesnika individualno.

6.4. SUSTAVNO FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Sustavna primjena lijekova u liječenju AD-a ograničena je na slučajeve izrazito teških i/ili kroničnih oblika bolesti nakon što su iscrpljene sve druge terapijske opcije. To se posebice odnosi na sustavno imunosupresivno liječenje oralnim kortikosteroidima te oralnim imunomodulatorima koje djeluje protuupalno, međutim ponekad se u sustavnom liječenju koriste i oralni antibiotici te oralni antihistaminici (simptomatsko liječenje) dok je najnovija opcija upotreba biološke terapije.

6.4.1. Sustavni imunosupresivi

Liječenje AD-a sustavnim imunosupresivima primjenjuje se za liječenje teških kroničnih oblika bolesti u kojima optimalna primjena lokalnih protuupalnih lijekova i/ili

fototerapije ne uspijeva kontrolirati znakove i simptome bolesti (Sidbury R et al. 2014). Koriste se, kako kod odraslih bolesnika tako i u pedijatrijskoj populaciji. Indicirani su i u slučajevima značajno narušene kvalitete života, odnosno kada bolesnikova kožna bolest izrazito negativno utječe na njegov tjelesni, duševni i socijalni život (Sidbury R et al. 2014). Ovi lijekovi se, osim toga, primjenjuju u bolesnika kojima je potrebna svakodnevna velika količina skupine jakih lokalnih kortikosteroida na velikoj tjelesnoj površini za kontrolu AD-a s ciljem smanjenja ukupne količine primijenjenih lokalnih kortikosteroida (Wollenberg A et al. 2016).

Najčešće korišteni, a ujedno i najuspješniji oralni imunosupresivi u liječenju AD-a su kortikosteroidi, ciklosporin A (CyA), azatioprin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF) i metotreksat (MTX) (Sidbury R et al. 2014).

Mogu se podijeliti u dvije grupe prema brzini djelovanja. Tako sustavni kortikosteroidi i CyA spadaju u grupu koja se koristi u fazi indukcije za teške akutne egzacerbacije zbog svog brzog početka djelovanja, dok svi ostali (AZA, MMF, MTX) čine grupu za fazu održavanja teških kroničnih oblika AD-a jer im je početak djelovanja sporiji. Ponekad su potrebni lijekovi iz obje skupine, odnosno fazi održavanja prethodi faza indukcije (Wollenberg A et al. 2016).

6.4.1.1. Sustavni kortikosteroidi

Iako oralni kortikosteroidi brzo i efikasno dovode do poboljšanja kliničke slike AD-a, njihova primjena trebala bi se izbjegavati zbog potencijalnih nuspojava (Sidbury R et al. 2014). Rezervirani su isključivo za teške akutne egzacerbacije kod odraslih bolesnika kao kratkotrajna prijelazna terapija do uvođenja nekog od oralnih imunomodulatora (Sidbury R et al. 2014).

Najčešće korišteni lijek je metilprednizolon u dozi od maksimalno 0.5 mg/kg/dan kroz 1 do 2 tjedna (Wollenberg A et al. 2016). Nakon toga iznimno je važno dozu postupno smanjivati kroz idućih mjesec dana kako bi se izbjegao tzv. povratni učinak (engl. *rebound effect*) obilježen recidivom bolesti sa još težom kliničkom slikom (Schmitt J et al. 2010). U to vrijeme, ako se radi o teškom kroničnom

AD-u, u terapiju se uvodi i neki od oralnih imunomodulatora (Wollenberg A et al. 2016).

Liječenje oralnim kortikosteroidima dulje od 2 tjedna ne bi se smjelo primjenjivati zbog značajnog rizika od razvoja neželjenih nuspojava (Wollenberg A et al. 2016). Nuspojave oralnih kortikosteroida su brojne, a neke od najznačajnijih su hipertenzija, oštećena tolerancija glukoze, gastritis, povećanje tjelesne težine, smanjenje koštane gustoće, suzbijanje rada nadbubrežne žlijezde te emocionalna labilnost (Sidbury R et al. 2014). Oralne kortikosteroide treba posebno izbjegavati u djece zbog opasnosti od usporenja rasta (Daley-Yates PT et al. 2004).

6.4.1.2. Ciklosporin A

CyA je imunosupresiv koji blokira produkciju proupalnih citokina iz T limfocita te se prvenstveno koristi kao terapija protiv odbacivanja presatka u transplantiranih bolesnika. Nakon što se pokazao uspješnim u svojoj prvoj indikaciji njegova primjena se proširuje i na liječenje pojedinih kožnih bolesti, a danas je registriran za liječenje AD-a kod odraslih bolesnika u mnogim europskim zemljama (Ring J et al. 2012).

Kod AD-a refraktornog na konvencionalnu lokalnu terapiju i u djece i u odraslih bolesnika CyA je često upotrebljavan i učinkovit lijek (Ring J et al. 2012). Smatra se prvim izborom kod bolesnika s teškim kroničnim oblikom AD-a koji zahtijevaju liječenje oralnim imunosupresivima (Ring J et al. 2012). Njegova učinkovitost očituje se dokazanim značajnim smanjenjem aktivnosti bolesti 2 do 6 tjedana nakon početka primjene (Hoare C et al. 2000) te smanjenjem zahvaćene površine kože i stupnja upale preostalih kožnih lezija nakon 6 tjedana korištenja (van Joost T et al. 1994).

Početna doza i doza održavanja ovise o težini bolesti i prisutnim komorbiditetima te na osnovu toga trebaju biti propisane za svakog bolesnika individualno (Sidbury R et al. 2014). Iako viša početna doza dovodi do bržeg nastupa kontrole bolesti, terapiju bi trebalo započeti nižom dozom od 2.5 do 3.5 mg/kg/dan kako bi se izbjegao nagli porast razine kreatinina u krvi (Czech W et al. 2000). Ovisno o učinku, doza se može povišati do maksimalno 5 mg/kg/dan (Czech W et al. 2000). Šest tjedana je najčešće dostatno da CyA ostvari učinak, a nakon toga doza

se postupno smanjuje za 0.5 do 1 mg/kg/dan svaka dva tjedna do doze održavanja od 2.5 do 3 mg/kg/dan (Ring J et al. 2012) čija primjena najčešće traje od tri mjeseca do godinu dana, a kod nekih bolesnika i duže (van der Schaft J et al. 2015). Ukupna dnevna doza dijeli se na dvije jednake koje se uzimaju u isto vrijeme svakog dana, najčešće ujutro i navečer (Sidbury R et al. 2014).

Iako su svi oblici CyA-a učinkoviti u liječenju AD-a, novija mikroemulzija pokazala je brži početak djelovanja i veću početnu učinkovitost u odnosu na tradicionalne oblike lijeka (Zurbriggen B et al. 1999).

Nuspojave CyA-a su dobro poznate i glavni su ograničavajući čimbenik u primjeni ovog lijeka, a uključuju infekcije, nefrotoksičnost, hipertenziju, tremor, hipertriozu, glavobolju, hiperplaziju gingive te povećan rizik od razvoja karcinoma kože i limfoma (Sidbury R et al. 2014). Među najopasnijima je strukturno i organsko oštećenje bubrega. Češće se javlja pri uzimanju maksimalne dnevne doze od 5 mg/kg, kod bolesnika s povišenom serumskom razinom kreatinina te kod bolesnika starije životne dobi (Ring J et al. 2012). Zbog uske terapijske širine obavezno je redovito praćenje visine krvnog tlaka te bubrežne funkcije (van der Schaft J et al. 2015). Ukoliko je razina kreatinina povišena 25% i više iznad granične vrijednosti prvo se smanjuje doza CyA-a, a ako i nakon toga ostane jednako povišena, lijek se mora ukinuti (Sidbury R et al. 2014). Oprez je potreban i zbog interakcija CyA s drugim lijekovima pa pri uvođenju lijeka treba voditi računa o lijekovima koje bolesnik uzima, odnosno provjeriti moguće interakcije ako se uz CyA uvodi neki dodatni lijek (Sidbury R et al. 2014).

Primjena CyA-a apsolutno je kontraindicirana kod bolesnika s poremećenom bubrežnom funkcijom, nekontroliranom hipertenzijom, malignim bolestima, preosjetljivosti na ciklosporin te ponekad pri primjeni cjepiva koja sadrže žive uzročnike, a ne preporučuje se niti uz fototerapiju, MTX i druge sistavne imunosupresive, preparate katrana, veće infekcije, loše kontroliranu šećernu bolest te cijepljenje općenito (2 tjedna prije i 4 do 6 tjedana poslije cijepljenja potrebno je ukinuti CyA) (Ring J et al. 2012).

Iako nije registriran, CyA je jednako učinkovit te se upotrebljava za liječenje teškog refraktornog oblika AD-a i u djece. Potrebno je individualno doziranje (3-6

mg/kg/dan) najmanjom učinkovitom dozom, a može se primjenjivati kontinuirano (do 12 tjedana) ili u više kraćih isprekidanih serija (od 3 ili 6 tjedana) ovisno o individualnim karakteristikama bolesnika (Harper JI et al. 2000).

6.4.1.3. Azatioprin

Imunosupresivni učinak AZA-a ostvaruje se inhibicijom sinteze purina neophodnih za sintezu deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Na taj način najpogođenije su upravo stanice s visokim stupnjem proliferacije, odnosno B i T limfociti u upalnim stanjima. Kao i CyA, koristi se da spriječi odbacivanje prestka nakon transplantacije, ali i u liječenju autoimunih bolesti poput reumatoidnog artritisa, dok za liječenje AD-a u većini europskih zemalja nije registriran (Ring J et al. 2012).

Ipak može se koristiti u terapiji teških oblika AD-a ukoliko CyA nije učinkovit ili je kontraindiciran (Ring J et al. 2012). Pokazao se učinkovitim kao monoterapija u unaprijeđenju kvalitete života bolesnika s AD-om i znakova i simptoma bolesti (Meggitt SJ et al. 2006; Berth-Jones J et al. 2002).

Raspon doza je od 1 do 3 mg/kg/dan, a ovisi o individualnoj podnošljivosti te o aktivnosti enzima tiopurin metiltransferaza (TPMT) izmjerenoj prije uvođenja terapije (Sidbury R et al. 2014). Naime, o aktivnosti spomenutog enzima ovisi metabolizam AZA-a, pa ukoliko postoje genetski polimorfizmi TPMT kod kojih je snižena ili odsutna aktivnost enzima postoji povećan rizik od mijelotoksičnosti (Meggitt SJ et al. 2006; Berth-Jones J et al. 2002). Početna doza za odrasle bolesnike je niža (50 mg/dan), a ako se ne razviju neželjene nuspojave može se povisiti na 2 do 3 mg/kg/dan (Ring J et al. 2012). AZA je imunosupresiv sporog početka djelovanja pa se maksimalni učinak postiže tek za 8 do 12 tjedana (Wollenberg A et al. 2016), a nakon toga doza se postupno smanjuje ili ukida te se terapija održavanja nastavlja upotrebom sredstava za njegu kože i lokalnim lijekovima (Sidbury R et al. 2014).

Osim spomenute mijelotoksičnosti, najučestalije nuspojave AZA-a vezane su uz gastrointestinalni sustav, a obuhvaćaju mučninu, povraćanje, nadutost, gubitak teka i grčeve u trbuhu (Sidbury R et al. 2014). Katkad su ti simptomi toliko neugodni i nepodnošljivi da dovode do nezadovoljstva i nesuradljivosti bolesnika (Sidbury R et

al. 2014). Od ostalih nuspojava valja spomenuti glavobolju, reakcije preosjetljivosti, povišenje jetrenih enzima, te povećani rizik od infekcije, karcinoma kože i limfoma (Sidbury R et al. 2014). Redoviti nadzor kompletne i diferencijalne krvne slike kao i jetrenih enzima neophodan je pri uzimanju AZA-a (Berth-Jones J et al. 2002; Evans WE et al. 2001).

Apsolutne kontraindikacije za liječenje AZA-om su alergija na lijek, postojeća ili planirana trudnoća te klinički uočljiva akutna infekcija, a istodobno korištenje alopurinola, prethodno liječenje sa ciklofosfamidom ili klorambucilom te cijepljenje živim cjepivima predstavljaju relativne kontraindikacije (Sidbury R et al. 2014). Primjena AZA-a trebala bi se izbjeći i u bolesnika sa izrazito niskom ili odstunom aktivnošću TPMT enzima (homozigotni nositelji genetskog polimorfizma) (Meggitt SJ et al. 2006; Berth-Jones J et al. 2002).

AZA se može koristiti u pedijatrijskoj populaciji (Caufield M et al. 2013; Waxweiler WT et al. 2011). Najčešće se preporučuje za teške oblike AD-a koji ne reagiraju ni na koji drugi lijek i koji imaju značajan negativni psihosocijalni utjecaj na bolesnika i njegovu obitelj (Murphy LA et al. 2002; Hon KL et al. 2009).

6.4.1.4. Metotreksat

MTX je antimetabolit tipa analoga folne kiseline koji inhibicijom enzima dihidrofolat reduktaze izaziva blokadu sinteze DNK, ribonukleinske kiseline (RNK) i proteina, a taj je učinak najizraženiji u stanicama koje se najviše dijele poput zloćudnih stanica i stanica koštane srži. To objašnjava i njegovu primjenu u nekoliko onkoloških i upalnih poremećaja, uključujući psorijazu kao najčešću dermatološku indikaciju. U liječenju AD-a može se koristiti kod teških refraktornih oblika bolesti kada je CyA neučinkovit ili kontraindiciran (Ring J et al. 2012).

Učinkovitost u liječenju teških oblika AD-a podjednaka je za MTX i AZA (Schram ME et al. 2011). Postoje istraživanja koja pokazuju značajno smanjenje aktivnosti i težine bolesti te poboljšanje kvalitete života smanjenjem simptoma poput nesanice i svrbeža (Weatherhead SC et al. 2007; Lyakhovitsky A et al. 2010).

MTX se najčešće primjenjuje jednom tjedno, a preporučeni raspon doza varira između 7.5 i 25 mg/tjedan u odraslih bolesnika (Menter A et al. 2009). Učinkovitim se pokazalo započinje terapije s nižim dozama do 10mg/tjedan te postepeno povećanje za oko 2.5 mg/tjedan sve dok se ne ostvari željeni učinak (Weatherhead SC et al. 2007). Budući da je MTX lijek sa sporim početkom djelovanja, za maksimalni učinak potrebno je pričekati 8 do 12 tjedana (Wollenberg A et al. 2016). Nakon toga doza se postupno smanjuje ili ukida (Sidbury R et al. 2014).

Lijek je trenutno dostupan u obliku otopine za supkutanu primjenu te u obliku tablete za oralnu primjenu (Wollenberg A et al. 2016). Iako bolesnici uglavnom izbjegavaju injekcije, bioraspoloživost lijeka bolja je pri supkutanoj primjeni (Sidbury R et al. 2014).

Nuspojave MTX su dobro istražene. Lijek su uglavnom dobro podnosi, ali moguće su manje gastrointestinalne smetnje poput mučnine (Sidbury et al. 2014). Mijelotoksičnost, plućna fibroza, hepatotoksičnost te povećani rizik od karcinoma kože i limfoma spadaju u rjeđe, ali teže nuspojave (Sidbury R et al. 2014). MTX također ima teratogeni učinak pa je apsolutno kontraindiciran u trudnica, a žene u reproduktivnoj dobi uz terapiju MTX obavezno moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (Wollenberg A et al. 2016). Kako bi se izbjegla opasnost od hematološke i gastrointestinalne toksičnosti, svim bolesnicima na terapiji MTX-om propisuje se nadomjesno liječenje folnom kiselinom u dozi od 1 mg/dan koja se obično uzima dan nakon MTX-a (Sidbury R et al. 2014).

Apsolutne kontraindikacije za primjenu MTX-a, uz spomenutu trudnoću, obuhvaćaju dojenje, alkoholizam, alkoholnu bolest jetre, kroničnu bolest jetre, imunodeficijenciju, poremećaje koštane srži te preosjetljivost na MTX (Sidbury R et al. 2014).

MTX je podjednako učinkovit u djece kao i u odraslih bolesnika (Schram ME et al. 2011). Može se primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi (0.2-0.7 mg/kg/tjedan) sa malim rizikom od razvoja nuspojava (Sidbury R et al. 2014).

6.4.1.5. Mikofenolat mofetil

MMF ostvaruje svoj imunosupresivni učinak inhibicijom enzima inozin monofosfat dehidrogenaze što dovodi do blokade sinteze purina selektivno u B i T limfocitima. Zbog toga je posebno koristan u liječenju upalnih poremećaja. Kao i većina drugih oralnih imunomodulatora registriran je kao profilaksa protiv odbacivanja organa nakon transplantacije te za liječenje nefritisa u sistemnom eritemskom lupusu, ali s obzirom na svoj mehanizam djelovanja počeo se koristiti kao alternativa u liječenju teških refraktornih oblika AD-a (Ring J et al. 2012).

Iako je početak djelovanja MMF-a sporiji u odnosu na CyA, u terapiji održavanja teškog kroničnog AD-a pokazali su podjednak učinak, a razdoblje remisije trajalo je dulje za bolesnike liječene s MMF-om (Haeck IM et al. 2011). Doza nije točno određena pa se primjenjuje u širokom rasponu od 0.5 do 3 g/dan (uobičajeno 2 g/dan) podijeljeno u dvije dnevne doze i to oralno, u obliku suspenzija, kapsula ili tableta (Murray ML et al. 2007).

MMF je lijek dobre podnošljivosti, a od nuspojava su najčešće blaga mučnina, povraćanje, grčevi u trbuhu, glavobolja i umor (Sidbury R et al. 2014). Hematološki poremećaji i genitourinarni simptomi zabilježeni su rjeđe. Postoji i povećana podložnost virusnim i bakterijskim infekcijama te povećan rizik za razvoj karcinoma kože i limfoma (Sidbury R et al. 2014), ali ipak MMF se smatra sigurnim i korisnim u liječenju AD-a (Heller M et al. 2007; Murray ML et al. 2007). Opasnost postoji za trudnice i žene u reproduktivnoj dobi zbog teratogenosti, pa je u slučaju trudnoće apsolutno kontraindiciran, a ženama u reproduktivnoj dobi savjetuje se učinkovita kontracepcija tijekom uzimanja MMF-a (Wollenberg A et al. 2016).

Može se relativno sigurno koristiti i u pedijatrijskoj populaciji (Waxweiler WT et al. 2011) u dozi od 40 do 50 mg/kg/dan u mlađe djece te 30 do 40 mg/kg/dan u adolescenata (Sidbury R et al. 2014).

6.4.2. Sustavni antimikrobni lijekovi

Upotreba sustavnih antibiotika, budući da ne dovodi do poboljšanja kliničke slike ili smanjenja upotrebe lokalnih kortikosteroida kroz dulji vremenski period, u većini slučajeva nije preporučljiva u liječenju AD-a (Bath-Hextall FJ et al. 2011). Zbog porasta bakterijske rezistencije, bitna je racionalna primjena antibiotika samo u slučaju klinički uočljivih znakova sekundarne bakterijske infekcije (prisutnost pustula s purulentnim eksudatom) (Sidbury R et al. 2014). Tada ih se dodaje već postojećoj uobičajenoj terapiji AD-a sredstvima za njegu kože i lokalnim kortikosteroidima (Boguniewicz M et al. 2001; Bath-Hextall FJ et al. 2010).

Ukoliko je uslijed oštećene kožne barijere došlo do virusne infekcije, najčešće HSV-om, hitno liječenje sustavnim antivirusnim lijekom, aciklovirom strogo je indicirano jer se radi o potencijalno životno-ugrožavajućem stanju (*eczema herpeticum*) (Aronson PL et al. 2011).

6.4.3. Sustavni antihistaminici

S obzirom da je svrbež vodeći simptom AD-a koji značajno smanjuje kvalitetu života, oralni antihistaminici spadaju u simptomatsku terapiju AD-a upravo zbog svog antipruritičnog djelovanja, međutim istraživanja pokazuju da njihova primjena nema učinka na tijek i poboljšanje AD-a (Epstein E et al. 1964), osim što smanjuje pojavu urtikarije (Hannuksela M et al. 1993). Uspoređivani su antihistaminici nesesativnog i sedativnog djelovanja te se pokazalo da su oni sa nesesativnim djelovanjem potpuno neučinkoviti u liječenju AD-a, dok antihistaminici sa sedativnim djelovanjem imaju utjecaj samo na poboljšanje kvalitete sna, iako je to individualno (Klein PA et al. 1999). Upotreba antihistaminika sa nesesativnim djelovanjem ne preporuča se u liječenju AD-a (Sidbury R et al. 2014).

Uobičajene nuspojave uključuju neželjenu sedaciju te antikolinergične simptome poput suhoće usta, zamagljenog vida i tahikardije, stoga se njihova upotreba ne preporučuje. (Sidbury R et al. 2014).

6.4.4. Biološka terapija

Budući da je AD upalna bolest u kojoj sudjeluju brojne upalne stanice i medijatori poput citokina, kemokina i imunoglobulina, u liječenju se, kao najnovija skupina lijekova počinju koristiti biološki lijekovi. Naime, biološki lijekovi su skupina rekombinantnih proteina (protutijela ili fuzijski proteini), proizvedenih biološkim procesima kako bi specifično djelovali na upalne stanice, njihove produkte ili receptore. Na taj način utječu na broj, aktivaciju i funkciju upalnih stanica ili pak djelovanje citokina ili specifičnih protutijela te u konačnici dovode do smanjenja upalnog odgovora. Međutim, iako je s obzirom na mehanizam djelovanja njihova upotreba potpuno opravdana, oni se upotrebljavaju u liječenju drugih kožnih bolesti. Većina bioloških lijekova nije još registrirana za liječenje AD-a. Razlozi su nedostatak istraživanja učinkovitosti, nuspojava te visoka cijena ove terapije (Ring J et al. 2012). Ipak, nedavno je kao prvi biološki lijek za liječenje AD-a registriran dupilumab (Mechacatie E, 2017). Osim njega u bolesnika s teškim oblikom AD-a koji ne reagira niti na lokalno niti na sustavno farmakološko liječenje upotrebljavani su i alefacept, rituksimab te omalizumab (Ring J et al. 2012).

6.4.4.1. Dupilumab

Nakon dugogodišnjeg razdoblja bez novih odobrenih lijekova za liječenje AD-a u ožujku 2017. godine napokon je registriran prvi biološki lijek upravo za ovu indikaciju. Radi se o dupilumabu, monoklonskom protutijelu koje inhibira djelovanje dva ključna citokina odgovorna za Th2 imunološki odgovor, interleukina 4 (IL-4) te interleukina 13 (IL-13). Odobren je za liječenje srednje teškog do teškog oblika AD-a u odraslih bolesnika kojima lokalno liječenje ne kontrolira bolest na zadovoljavajući način ili je ono kontraindicirano. Upravo u takvih bolesnika, primjena dupilumaba jednom tjedno ili jednom u 2 tjedna pokazala je poboljšanje znakova i simptoma AD-a, uključujući svrbež, simptome anksioznosti i depresije te time značajno utjecala na kvalitetu života. Primjena 300 mg dupilumaba tjedno uz lokalnu terapiju kortikosteroidima značajno smanjuje težinu bolesti (Mechacatie E, 2017).

Zabilježeni neželjeni učinci uglavnom su povezani s načinom primjene pa se tako javljaju lokalne kožne reakcije na mjestu injiciranja lijeka, a osim toga konjunktivitis i upala oka te *herpes labialis* (Mechacatie E, 2017).

6.4.4.2. Alefacept

Alefacept je fuzijski protein funkcionalnog proteina limfocita (engl. *lymphocyte function-associated antigen 3/LFA-3/CD58*) i imunoglobulina G (IgG) koji ciljano djeluje na stanice čija aktivacija ima glavnu ulogu u patogenezi AD-a – T limfocite, inhibirajući njihovu stimulaciju te inducirajući apoptozu (Ring J et al. 2012). Pokazao je značajno smanjenje kožnih znakova, svrbeža te potrebe za istovremenom primjenom kortikosteroida nakon dvanaesttjednog liječenja (Simon D et al. 2008).

6.4.4.3. Rituksimab

Rituksimab je anti-CD20 protutijelo koje dovodi do trošenja B limfocita, a njegova primjena, ne samo da je pokazala brzo smanjenje kožne upale i dugotrajan učinak (5 mjeseci), već i je ukazala i na ulogu B limfocita u patogenezi AD-a (Simon D et al. 2008).

6.4.4.4. Omalizumab

Anti-IgE protutijelo, omalizumab, pokazalo je proturječne rezultate u različitim istraživanjima. Tako je kod nekih bolesnika omalizumab doveo do značajnog smanjenja SCORAD indeksa (Belloni B et al. 2007), dok u drugom istraživanju nije pokazao značajan učinak na znakove AD-a (Heil PM et al. 2010).

6.5. OSTALI OBLICI LIJEČENJA

U ostale oblike liječenja AD-a možemo ubrojiti imunoterapiju, dodatne i alternativne metode liječenja te psihosomatsko savjetovanje.

6.5.1. Imunoterapija

Imunoterapija specifičnim alergenom (engl. *allergen-specific immunotherapy*/ASIT) trenutno nije općeprihvaćena mjera liječenja AD-a, ali može poboljšati tijek bolesti u određenim slučajevima (Ring J et al. 2012). Tako je u bolesnika s pozitivnim atopijskim patch testom, posebice na najproučavaniji alergen kućne prašine, supkutana ASIT pokazala pozitivan učinak (Darsow U, 2012), a rezultati su bili najbolji kod teškog oblika AD-a. Prema tome ASIT dolazi u obzir za bolesnike osjetljive na kućnu prašinu te pelud trave i breze s teškim oblikom AD-a i pozitivnim odgovarajućim atopijskim patch testom (Wollenberg A et al. 2016).

6.5.2. Dodatna i alternativna medicina

Budući da bolesnici teško prihvaćaju činjenicu da je AD kronična, neizlječiva bolest, u liječenju se često isprobavaju razni modaliteti dodatne i alternativne medicine. Neki od najpoznatijih oblika dodatne i alternativne medicine obuhvaćaju lokalnu i sustavnu primjenu nezasićenih masnih kiselina, fitoterapiju, kinesku biljnu medicinu, akupunkturu, terapiju autolognom krvi, homeopatiju, aromaterapiju i masažu, slane kupke te preparate raznih vitamina, minerala i probiotika, međutim niti jedan od ovih oblika liječenja nema dovoljno istražene koristi u liječenju AD-a te se općenito ne preporučuje (Ring J et al. 2012).

6.5.3. Psihosomatsko savjetovanje

Sinonim za AD – neurodermatitis, sugerira da psihološki i emocionalni čimbenici igraju veliku ulogu u kliničkom tijeku bolesti. Zbog toga je psihosomatsko savjetovanje, uključujući psihoterapijski pristup te tehnike bihevioralne terapije proučavano kao dodatna metoda u liječenju AD-a te se zaključilo da može biti izuzetno korisno kako na individualnoj razini tako i kao sastavni dio edukacijskih programa (Ring J et al. 2012).

7. PREVENCIJA

Osim redovite upotrebe sredstava za njegu kože te proaktivnog lokalnog liječenja, identifikacija individualnih provocirajućih čimbenika i njihovo izbjegavanje spada u najvažnije oblike terapije održavanja AD-a, produžujući razdoblje remisije bolesti, odnosno potpune odsutnosti simptoma (Ring J et al. 2012) (Tablica 3). Provocirajuće čimbenike možemo podijeliti na nespecifične i specifične (Ring J et al. 2012).

U nespecifične provocirajuće čimbenike spadaju fizikalni čimbenici, koji dovode do mehaničke iritacije osjetljive kože u bolesnika s AD-om (vuna), zatim brojni kemijski čimbenici (kiseline, izbjeljivači, otapala) te biološki čimbenici (mikroorganizmi). Uz njih negativan utjecaj na razvoj i tijek AD-a imaju i razni zagađivači zraka poput duhanskog dima i hlapljivih organskih spojeva (formaldehid) u unutrašnjem okolišu te ispušni plinovi automobila u vanjskom okolišu pa se preporučuje izbjegavanje izlaganja dojenčadi i male djece njihovom štetnom utjecaju (Ring J et al. 2012).

Specifične provocirajuće čimbenike predstavljaju nutritivni, inhalacijski i kontakti alergeni, budući da je AD često udružen sa ranim ili odgođenim tipom preosjetljivosti na spomenute alergene (Ring J et al. 2012).

Od nutritivnih alergena, kravlje mlijeko, kokošje jaje, pšenica, soja, orašasti plodovi i kikiriki su najčešće povezani s egzacerbacijom AD-a u dojenčadi i male djece (Wollenberg A et al. 2016), a smatra se da oko jedne trećine djece sa srednje teškim do teškim oblikom AD-a ima pridruženu alergiju na hranu (Eigenmann P et al.

1998). Zato se u djece mlađe od 5 godina sa srednje teškim do teškim oblikom AD-a koji perzistira uz optimalnu terapiju preporuča napraviti ubodni (*prick*) test sa uobičajenim nutritivnim alergenima kako bi se identificirao i izbjegavao eventualni specifični provocirajući čimbenik (Wollenberg A et al. 2016). Općenite eliminacijske dijetete nisu preporučljive (Bath-Hextall F et al. 2009).

Inhalacijski alergeni poput kućne prašine, peludi i mačjeg epitela važni su provocirajući čimbenici u starije djece, adolescenata i odraslih bolesnika. Čak 30-50% bolesnika s AD-om ima pozitivni atopijski patch test sa inhalacijskim alergenima (Darsow U et al. 1999), međutim izbjegavanje navedenih alergena pokazalo je proturječne rezultate (Garritsen FM et al. 2013). Izbjegavanje kućne prašine i boravak na visokim nadmorskim visinama mogu biti od koristi za bolesnike oboljele od AD-a, isto kao i izbjegavanje peludi i mačjeg epitela pa su navedene mjere preporučljive (Ring J et al. 2012).

Naposlijetku u 40-65% bolesnika s AD-om epikutanim (*patch*) testom može se otkriti i kontaktna alergija koja dovodi do pogoršanja kožnih promjena (Herro EM et al. 2011). Najčešći alergeni odgovorni za ovaj tip alergije su razni emulgatori, mirisi, konzervansi, formaldehid i nikal, a ukoliko je epikutani (*patch*) test pozitivan na relevantni alergen, odgovarajući alergen treba se strogo izbjegavati (Ring J et al. 2012). Važno je prevenirati razvoj profesionalnog kontaktnog dermatitisa kojem su oboljeli od AD-a skloni te savjetovati da izbor zanimanja ne uključuje zanimanja poput frizera, čistača, rada u metalnoj industriji, mehaničara i medicinske sestre (Seidenari S et al. 2006).

Tablica 3. Popis čimbenika koji otežavaju tijekom AD-a i savjeti za bolesnike
(modificirano prema Wollenberg A et al. 2016)

- **Odjeća:** izbjegavanje dodira kože sa iritirajućim vlaknima (vuna); ne nošenje uske i pretople odjeće zbog izbjegavanja znojenja
- **Duhan:** izbjegavanje izlaganja
- Rashlađena spavaća soba i ne korištenje previše pokrivača
- Pojačana upotreba sredstava za njegu kože tijekom hladnijeg vremena
- Izbjegavanje izlaganja HSV-u
- **Cjepiva:** normalni kalendar, cijepiti na mjestu gdje nema ekcema
- **Izlaganje suncu:** uz uobičajene zaštitne mjere; najčešće korisno; boravak na morskoj obali tijekom ljetnih praznika
- **Fizička aktivnost, sport:** nema ograničenja
- **Nutritivni alergeni**
 - dojenje do 4. mjeseca ako je moguće; postepeno uvođenje namirnica
 - bez posebne dijeta osim ako je dokazana alergija na hranu
- **Kućni inhalacijski alergeni**
 - kućna prašina
 - korištenje odgovarajuće ventilacije; održavanje prostorija ozračenima i tijekom zime
 - izbjegavanje zidnih tapeta
 - uklanjanje prašine vlažnom spužvom
 - usisavanje podova i tapeciranog namještaja jednom tjedno
 - izbjegavanje plišanih igračaka u krevetu (kolijevci), osim ukoliko se mogu prati
 - pranje posteljine na minimalno 55°C svakih 10 dana
 - obloge kreveta i jastuka od GoreTexa ili sličnog
- **Krzneni kućni ljubimci:** izbjegavanje mačaka preventivno; ako je dokazana alergija strogo izbjegavanje
- **Pelud:** u senzibiliziranih pojedinaca zatvarati prozore tijekom toplih i suhih dana peludne sezone; ograničiti boravak vani; prozračivanje noću, rano ujutro i za kišnog vremena; izbjegavanje rizičnih situacija (košnja); peludni filteri u automobilima; odjeća i kućni ljubimci mogu biti vektori za inhalacijske alergene

8. ZAKLJUČAK

Atopijski dermatitis je kronična bolest vrlo kompleksne etiopatogeneze te njezino liječenje predstavlja veliki izazov. Potrebno je uzeti u obzir brojne čimbenike poput stadija bolesti (akutni ili kronični), dobi bolesnika (dojenačka dob, djetinjstvo/školska dob ili adolescentna/odrasla dob), težine bolesti (blagi, umjereni ili teški AD) i zahvaćenog dijela tijela (posebno osjetljivi ili ostali dijelovi) te na temelju toga izraditi individualni terapijski plan za svakog bolesnika.

U početku je najbitnije pridobiti povjerenje bolesnika educirajući ga o samoj bolesti i osnovnim terapijskim postupcima njege i higijene kože. Svakodnevna njega kože sredstvima za ovlaživanje ključna je u dugotrajnom liječenju jer niti jedan drugi oblik liječenja neće biti učinkovit ukoliko ona izostane. U akutnom stadiju lokalni kortikosteroidi su glavni oblik protuupalnog liječenja, dok se na posebno osjetljivim dijelovima tijela poput lica, pregiba i anogenitalne regije zamjenjuju lokalnim inhibitorima kalcineurina. Obje skupine lijekova se u blagom obliku bolesti primjenjuju reaktivno (samo dok se lezije ne povuku), a u umjerenom i teškom obliku AD-a proaktivnim pristupom (nastavak isprekidane primjene i nakon povlačenja lezija). Sustavna imunosupresija oralnim kortikosteroidima, ciklosporinom A, azatioprinom, metotreksatom ili mikofenolat mofetilom rezervirana je za liječenje teškog AD-a. Za liječenje kroničnog stadija blagog oblika AD-a pravilna njega kože sredstvima za ovlaživanje je najčešće dovoljna, dok se za umjereni i teški oblik bolesti dodatno može primijeniti i fototerapija ili fotokemoterapija. Ukoliko se bolest nikako ne može držati pod kontrolom ostaje mogućnost primjene biološke terapije koja predstavlja novi i obećavajući, ali nažalost i najskuplji oblik liječenja.

10. ZAHVALE

Veliku zahvalnost prvenstveno dugujem svojoj metorici, prof.dr.sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić na uloženom vremenu, trudu i strpljenju te stručnom vodstvu, savjetima i pomoći koji su mi uvelike olakšali pisanje diplomskog rada.

Također neizmjereno zahvaljujem svojoj majci Vesni, bratu Tomislavu te cijeloj obitelji što su mi omogućili odlazak na studij i pružili bezuvjetnu podršku u sretnim, ali i tužnim trenucima tijekom studiranja.

Hvala i mojim prijateljima koji su mi studentske dane učinili zabavnima i nezaboravnima.

I na kraju posebno hvala Luki na pomoći, razumijevanju i osloncu tijekom pisanja ovog diplomskog rada i studiranja.

10. LITERATURA

1. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:808–816.
2. Aronson PL, Yan AC, Mittal MK, Mohamad Z, Shah SS. Delayed acyclovir and outcomes of children hospitalized with eczema herpeticum. *Pediatrics* 2011;128:1161-1167.
3. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2005;330:516.
4. Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidelines on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. British Association of Dermatologists. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(Suppl 1):7-12.
5. Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. *Allergy* 2009;64:258–264.
6. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2010;163:12-26.
7. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2011;164:12–26.
8. Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1223–1225.
9. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002;147:324-330.
10. Blume-Peytavi U, Cork MJ, Faergemann J, Szczapa J, Vanaclocha F, Gelmetti C. Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life: recommendations from a European round table meeting. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:751–759.

11. Boguniewicz M, Sampson H, Leung SB, Harbeck R, Leung DY. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:651-652.
12. Bornhövd EC, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:708–712.
13. Briot A, Deraison C, Lacroix M, Bonnart C, Robin A, Besson C, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med* 2009;206:1135–1147.
14. Brockow K, Grabenhorst P, Abeck D, Traupe B, Ring J, Hoppe U, et al. Effect of gentian violet, corticosteroid and tar preparations in *Staphylococcus aureus*-colonized atopic eczema. *Dermatology* 1999;199:231–236.
15. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2007;156:203-221.
16. Caufield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:29–35.
17. Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:745-750.
18. Cheong WK. Gentle cleansing and moisturizing for patients with atopic dermatitis and sensitive skin. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(Suppl 1):13-17.
19. Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schopf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:653-659.
20. Daley-Yates PT, Richards DH. Relationship between systemic corticosteroid exposure and growth velocity: development and validation of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Clin Ther* 2004;26:1905-1919.
21. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema using the tool ‘atopy patch test’: a randomized,

- double-blind multicenter study. Atopy Patch Test Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:187–193.
22. Darsow U. Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema –updated. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:665–669.
 23. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol* 2006;154:579-585.
 24. Draelos ZD. An evaluation of prescription device moisturizers. *J Cosmet Dermatol* 2009;8:40-43.
 25. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:651-659.
 26. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338-351.
 27. Eichenfield LF, Basu S, Calvarese B, Trancik RJ. Effect of desonide hydrogel 0.05% on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pediatric subjects with moderate to severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2007;24:289-295.
 28. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1088-1095.
 29. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-132.
 30. Eigenmann P, Sicherer S, Borkowski T, Cohen B, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:E8.
 31. Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics* 2000;105:794-799.
 32. Epstein E, Pinski JB. A blind study. *Arch Dermatol* 1964;89:548-549.

33. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, Coutre S, Holdsworth M, Janco R, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001;19:2293-2301.
34. Frankel HC, Qureshi AA. Comparative effectiveness of topical calcineurin inhibitors in adult patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:113-123.
35. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol* 2014;170:501–513.
36. Garritsen FM, ter Haar NM, Spuls PI. House dust mite reduction in the management of atopic dermatitis. A critically appraised topic. *Br J Dermatol* 2013;168:688–691.
37. Gauger A, Fischer S, Mempel M, Schaefer T, Foelster-Holst R, Abeck D, et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:534–541.
38. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schäfer T, Ring J, Abeck D. Silvercoated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology* 2003;207:15–21.
39. Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis - all you can do from the outside. *Br J Dermatol* 2014;170(Suppl 1):19–24.
40. Goldsmith LK, Katz SI, Gilchrest B, Paller A, Lefell D, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
41. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1074-1084.
42. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1980;92:44-47
43. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993;70:127-133.

44. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-58.
45. Hauser C, Wuethrich B, Matter L, Wilhelm JA, Sonnabend W, Schopfer K.
46. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course-a randomized, placebo-controlled and double blind study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8: 990–998.
47. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:127-132.
48. Herro EM, Matiz C, Sullivan K, Hamann C, Jacob SE. Frequency of contact allergens in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4:39–41.
49. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
50. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, Lee KK, Ng PC. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat* 2009;20:141-145.
51. Huang JT, Abrams M, Tloutan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009;123:e808-814.
52. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-1327.
53. Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277-284.
54. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Aihara M, Kondo N, Saeki H, et al. Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. *Allergol Int* 2014;63:377-398.
55. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:35-39.

56. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;135:1522-1525.
57. Koo JY, Fleischer AB Jr, Abramovits W, Pariser DM, McCall CO, Horn TD, et al. Tacrolimus ointment is safe and effective in the treatment of atopic dermatitis: results in 8000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2 Suppl 2):S195-205.
58. Lassus A. Clinical comparison of alclometasone dipropionate cream 0.05% with hydrocortisone butyrate cream 0.1% in the treatment of atopic dermatitis in children. *J Int Med Res* 1983;11:315-319.
59. Leyden JJ, Kligman AM. The case for steroid-antibiotic combinations. *Br J Dermatol* 1977;96:179–187.
60. Lipozenčić J, Ljubojević S, Marinović Kulišić S. Atopijski dermatitis u odraslih. U: J. Lipozenčić i sur. *Alergijske i imunosne bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011:239-246.
61. Lipozenčić J. Atopijski dermatitis. U: Lipozenčić J i sur. *Dermatovenerologija*. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008:179-187.
62. Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit- a new practical measure. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:444-447.
63. Lübke J, Pournaras CC, Saurat JH. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology* 2000;201:249–251.
64. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:43-49.
65. Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, Laaper-Ertmann M, Bousema MT, Sigurdsson V, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:77–84.
66. McKnight W. Topical crisaborole new option for AD. <http://www.mdedge.com/edermatologynews/article/129856/atopic-dermatitis/topical-crisaborole-new-option-ad>. Accessed June 2 2017.

67. Mechcatie E. Dupilumab: FDA approves first biologic for atopic dermatitis <http://www.mdedge.com/edermatologynews/article/134493/atopic-dermatitis/dupilumab-fda-approves-first-biologic-atopic?channel=189>. Accessed June 2 2017.
68. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:839-846.
69. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:451-485.
70. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:114-135.
71. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, Clark AR, O'Neill JR, Fountain J, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2011;10:531-537.
72. Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes PD, Hoenigsmann H, Krueger GG, et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998;134:595-598.
73. Morison WL, Parrish J, Fitzpatrick TB. Oral psoralen photochemotherapy of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1978;98:25-30.
74. Munivrana Škvorc, H. Čimbenici rizika atopijskih bolesti u školske djece [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014.
75. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002;147:308-315.
76. Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:23-27.

77. Niedner R. Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. *Hautarzt* 2001;52: 1062–1071.
78. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441–446.
79. Patrizi A, Savoia F, Giacomini F, Tabanelli M, Gurioli C. The effect of summer holidays and sun exposure on atopic dermatitis. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144:463–466.
80. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, Kennedy CT, Golding J, Team AS. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:221–229.
81. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001;144:507–513.
82. Reid P, Lewis-Jones MS. Sleep disturbance in preschoolers with atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:38–41.
83. Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, et al. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 2004;150:554–562.
84. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P, et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: Results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998;111:396–398.
85. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:547–555.
86. Ricci G, Patrizi A, Bendandi B, Menna G, Varotti E, Masi M. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:127–131.

87. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmett C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-1060.
88. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmett C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176-1193.
89. Ruer-Mulard M, Aberer W, Gunstone A, Kekki OM, Lopez Estebarez JL, Vertruyen A, et al. Twice-daily versus once-daily applications of pimecrolimus cream 1% for the prevention of disease relapse in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:551-558.
90. Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. Ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebocontrolled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010;162:661–668.
91. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011;164:415-428.
92. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:353-359.
93. Seidenari S, Giusti F. Skin sensitivity, interindividual factors: atopy. In van der Valk PMG, Maibach HI, ur. *The irritant contact dermatitis syndrome*. Boca Raton, CRC Press, Boca Raton, FL, 2006: 266.
94. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
95. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327-349.
96. Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:122–128.

97. Simon D, Wittwer J, Kostylina G, Buettiker U, Simon HU, Yawalkar N. Alefacept (lymphocyte function-associated molecule 3 / IgG fusion protein) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:423–424.
98. Solodkin G, Chaudhari U, Subramanyan K, Johnson AW, Yan X, Gottlieb A. Benefits of mild cleansing: synthetic surfactant based (syndet) bars for patients with atopic dermatitis. *Cutis* 2006;77:317-324.
99. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332:933-938.
Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis patients. *Dermatologica* 1985;170:35-39.
100. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA follow-up study. *N Engl J Med* 1997;336:1041-1045.
101. Stores G, Burrows AB, Crawfords C. Physiological sleep disturbance in children with atopic dermatitis: a case controlled study. *Pediatr Dermatol* 1998;15: 264–268.
102. Tay YK, Morelli JG, Weston WL. Experience with UVB phototherapy in children. *Pediatr Dermatol* 1996;13:406-409.
103. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol* 2011;165:465-473.
104. Thaçi D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:52–56.
105. van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IM, Hato SV, van der Valk PG, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2013;123:917-927.
106. van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, Christoffers WA, Kievit W, de Jong EM, et al. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015;172:1621–1627.

107. van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicenter placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994;130:634-640.
108. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1):e2.
109. Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil. *Pediatr Dermatol* 2011;28:689–694.
110. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007;156:346-351.
111. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis – short version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:92-106.
112. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and Graded therapy of atopic dermatitis. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:509–520.
113. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004;14:73–74.
114. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:125-138.
115. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:947-954.e15.
116. Williams HC, ed. Atopic Dermatitis. The Epidemiology, Causes and Prevention of Atopic Eczema. Cambridge: Cambridge University Press; 2000
117. Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *BMJ* 2007;334:1272.

118. Wollenberg A, Frank R, Kroth J, Ruzicka T. Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:117–121.
119. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:729-747
120. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema / dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated ('extrinsic') and the nonallergic ('intrinsic') AEDS. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003;13:1–5.
121. Yawalkar SJ, Schwerzmann L. Double-blind, comparative clinical trials with halobetasol propionate cream in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1163-1166.
122. Yentzer BA, Ade RA, Fountain JM, Clark AR, Taylor SL, Borgerding E, et al. Improvement in treatment adherence with a 3-day course of fluocinonide cream 0.1% for atopic dermatitis. *Cutis* 2010;86:208-213.
123. Zurbriggen B, Wuthrich B, Cachelin AB, Wili PB, Kägi MK. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis: a double-blind, single-center, cross-over pilot study. *Dermatology* 1999;198:56-60.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20. srpnja 1992. godine u Karlovcu, gdje sam 2007. godine završila osnovnu školu, a 2011. godine opću gimnaziju.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2011. godine. U akademskoj godini 2013./2014., 2014./2015. i 2015./2016. obavljala sam dužnost demonstratora na Zavodu za histologiju i embriologiju. Tijekom cijelog školovanja na Medicinskom fakultetu aktivna sam članica studentske udruge CroMSIC (Međunarodna udruga studenata medicine Hrvatske) unutar koje sam bila uključena u niz različitih projekata. U kolovozu 2015. godine sudjelovala sam u profesionalnoj razmjeni studenata medicine tijekom koje sam odradila stručnu praksu na odjelu za maksilofacijalnu kirurgiju Sveučilišne bolnice u Martinu (Slovačka).